Pharmazeutisch-chemische Untersuchungen über den blauen Eisenhut, Aconitum Napellus, insbesondere über daraus hergestellte homöopathische Zubereitungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

im Januar 1940

von

Wolfgang Haupt

aus Elbing

Hansadruckerei, Inh. Hans Schneider jun., München 13, Arcisstraße 61

1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Die Anregung zu dieser Arbeit, die in der Zeit vom Sommersemester 1938 bis zum Ende des Jahres 1939 im Institut für pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München durchgeführt wurde, erhielt ich von Herrn Professor Dr. F. Schlemmer, der mir auch in liebenswürdiger Weise jederzeit mit seinem Rat zur Seite stand.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. F. Schlemmer,

für sein im hohen Maße bewiesenes Wohlwollen und reges Interesse an meinen Studien an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Inhaltsübersicht.

Seite

A. Frischpflanzen und Drogen als Ausgangsstoffe zur Herstellung wirksamer Arzneizubereitungen 5

B. Der blaue Eisenhut (Aconitum Napellus) als Gegenstand der Untersuchung 9

I. Einführende Beschreibung in die Pharmakognosie und Geschichte 9

Therapeutische Bedeutung in Allopathie (Schulmedizin) und Homöopathie 12

Chemie der wichtigsten Inhaltsstoffe 14

II. Untersuchungsergebnisse:

1. Die quantitative Bestimmung der Alkaloide 22

Uebersicht über die vorhandenen Verfahren 22

Notwendige Abänderung der angegebenen Verfahren . . 26

Nachprüfung einiger bisher gebräuchlicher Verfahren und Vorschläge zu ihrer Verbesserung zwecks Anwendung zur Gehaltsbestimmung 29

a) von homöopathischen Aconitum-Zubereitungen . . . 29

b) von Tinctura Aconiti 36

2. Die Herstellung galenischer Zubereitungen aus Frischpflanzen von Aconitum Napellus und ihre chemisch-analytische Untersuchung:

Erörterung über das im homöopathischen Arzneibuch (HAB.) § 1 niedergelegte Herstellungsverfahren für Essenzen und Untersuchungen über den Alkaloidgehalt der einzelnen Pflanzenorgane bei Aconitum 47

Grundsätzliche Möglichkeiten zur Verbesserung der Essenzbereitung nach § 1 des HAB. am Beispiel der Aconitum-Urtinktur 57

Wahl verschiedener Extraktionsmöglichkeiten:

Die Mazeration als Herstellungsverfahren 59

Seite

Auspressung und Mazeration 68
Die Perkolation als Herstellungsverfahren von Essenzen . 77

Die Evakolation in ihrer Anwendung:

a) bei der Herstellung eines Fluidextraktes aus Tubera Aconiti 85

b) bei der Herstellung von Essenzen aus Aconitum-Frischpflanzen 88

Wahl verschiedenartigen Pflanzenmaterials:

Herstellung der Essenzen aus getrockneten Pflanzen . . 91

Herstellung der Essenzen aus wildgewachsenen und angebauten Pflanzen 93

3. Die Haltbarkeit von Aconitum-Zubereitungen 98

C. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse 101

D. Vorschlag für die Fassung des Artikels Aconitum im HAB. unter Verwertung aller aus der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse . . 104

Verzeichnis der öfters in der Arbeit verwandten Abkürzungen.

DAB. 6	= Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe.
HAB.	= Homöopathisches Arzneibuch, 2. abgeänderte Aufl. 1934.
Erg.B. 5	= Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch, 6. Ausg.
Pharm. Helv. V	= Schweizer Arzneibuch, 5. Ausgabe.
∅	= Bezeichnung für homöopathische Urtinkturen, hier nur in Tabellen angewendet.

A. Frischpflanzen und Drogen als Ausgangsstoffe zur Herstellung wirksamer Arzneimittel

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, den blauen Eisenhut einer pharmazeutisch-chemischen Bearbeitung zu unterziehen. Diese Pflanze besitzt in der Homöopathie eine sehr große Bedeutung, ohne daß die Frage der zweckmäßigen Herstellung seiner homöopathischen Zubereitungen schon hinreichend geklärt wäre.

Da nun in der Homöopathie teilweise andere Arzneiformen gebräuchlich sind als in der sogenannten offizinellen Pharmazie, sei über die geschichtliche Entwicklung der Herstellung von Pflanzenauszügen einiges berichtet.

Es ist eine auffällige Erscheinung, daß die Herstellungsvorschriften unserer wichtigsten, flüssigen arzneilichen Zubereitungen seit Jahrhunderten keine grundsätzliche Aenderung erfahren haben. Die Tinkturen und Essenzen, Elixiere und Extrakte kennt man schon seit langer Zeit, und wir rechnen solche Arzneiformen im Sprachgebrauch fälschlicherweise zu den „galenischen Zubereitungen". Aber nicht der berühmte Arzt Galenus (129 bis ca. 200 n. Chr.) hat diese Arzneiformen geschaffen. Dieser hat wohl als erster ein geschlossenes therapeutisches System aufgestellt, in dem er eine Gesetzmäßigkeit zwischen der Substanz einer Droge und ihrer Wirkung zu finden versuchte, jedoch waren ihm nur solche Zubereitungsformen der Arzneistoffe, wie Pulvergemische, Dekokte und Latwergen bekannt, die entsprechend der damals üblichen Verordnungsweise der Aerzte nach langen, komplizierten Rezepten aus vielen Einzelbestandteilen hergestellt werden.

Der eigentliche Begründer der noch heute üblichen flüssigen Arzneiformen war der hochbedeutsame deutsche Arzt Paracelsus (1493—1541). Er leitete die heilsame Wirkung einer Arzneidroge von einem in ihr enthaltenen, besonders wirksamen Bestandteil ab, von einer von Gott herrührenden Kraft, auch „Quinta essentia" ge-

nannt; diesen heilkräftigen Inhaltsstoff wollte er gewinnen oder wenigstens angereichert aus den Drogen, d. h. getrockneten Pflanzenteilen, herausziehen.

Seine einfache und zweckmäßige Methode dazu, die Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel, wurde in der Folgezeit von allen Dispensatorien und Pharmakopöen zur Herstellung pflanzlicher und tierischer Arzneizubereitungen übernommen.

Seither kamen auf diesem Gebiet mit Ausnahme der Fluidextrakte kaum neue Verfahren und Arzneiformen hinzu, und es blieb drei Jahrhunderte lang bei dieser altgewohnten Herstellung durch Mazeration und ähnliche Verfahren.

Erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden durch den Arzt Samuel Hahnemann, dem Begründer der homöopathischen Heilweise, ganz neuartige und — wie sich bald herausstellte — erfolgreiche Wege zur Herstellung wirksamer Pflanzenauszüge gewiesen. Hahnemann hat in seinem im Jahre 1810 erstmals erschienenen „Organon der rationellen Heilkunde" die Anwendung frischer Pflanzen zur Arzneibereitung als ein wichtiges Grundprinzip der homöopathischen Arzneibereitungstechnik hervorgestellt. Er gab selbst auch die erste Vorschrift zur Herstellung von Arzneien aus Frischpflanzen an. Sie lautete:

> Der Kräfte der einheimischen und frisch zu bekommenden Pflanze bemächtigt man sich am vollständigsten und gewissensten, wenn ihr ganz frisch ausgepreßter Saft unverzüglich mit gleichen Teilen schwammzündenden Weingeistes wohl gemischt wird. Von dem nach Tag und Nacht in verstopften Gläsern abgesetzten Faser- und Eiweißstoffe wird dann das Helle abgegossen, zum Verwahren für den arzneilichen Gebrauch.

Diese von ihm gefaßte Vorschrift wird heute noch in ziemlich unabgeänderter Form zur Herstellung der Essenzen aus frischen Pflanzen benutzt. Sie entspricht sinngemäß der Bereitungsweise von Urtinkturen nach § 1 des HAB., nach dem die meisten Essenzen der homöopathischen Pharmazie hergestellt werden.

Die Vor- und Nachteile der Verwendung von Frischpflanze oder Droge sind seit den Zeiten Hahnemanns, besonders aber in den

letzten Jahrzehnten vielfach erörtert worden und haben zu erfolgreichen Untersuchungen Anlaß gegeben. Es muß zugegeben werden, daß manche aus frischen Pflanzen hergestellten Arzneizubereitungen in ihrem Gehalt an wirksamen Bestandteilen, wie auch an sonstigen Inhaltsstoffen, denen aus getrockneten Pflanzen hergestellten wesentlich überlegen sind. Es ist ebenso, besonders nach vielen Erkenntnissen der neueren Pflanzenchemie, durchaus einzusehen, daß aus frischen Pflanzen gewonnene Arzneizubereitungen eine ganz andere, oftmals eine viel bessere therapeutische Wirkung haben müssen, als die aus Drogen bereiteten Tinkturen und Fluidextrakte. Die wirksamen Inhaltsstoffe werden hierbei unverändert in die Zubereitungen übergeführt und kommen in ihrem „genuinen" Zustand zur Wirkung. Die beim Trocknen der Droge möglicherweise eintretenden Zersetzungsvorgänge durch hydrolytische oder fermentative Spaltungen und die dadurch bedingte völlige oder teilweise Zerstörung der wirksamen Inhaltsstoffe werden bei den Frischpflanzen-Zubereitungen bei zweckentsprechender Verarbeitung vermieden. Viele für die Heilwirkung der Pflanze wertvolle Stoffe bleiben daher in dem Frischpflanzenpräparat erhalten, die bei der Anwendung der Pflanze als Droge und der daraus bereiteten Arzneiformen verloren gehen.[1])

Diese bis vor wenigen Jahren nur in der homöopathischen Arzneibereitung berücksichtigte Tatsachen haben in neuester Zeit allmählich auch in der Schulmedizin und offizinellen Pharmazie stärkere Beachtung gefunden. So haben einige vor kurzem neu erschienene Pharmakopöen die Verwendung frischer Pflanzen zur Tinkturenherstellung aufgenommen. Das Schweizer Arzneibuch führt in seiner 5. Ausgabe 65 Tinkturen an. Von diesen werden 5 aus frischem Pflanzenmaterial hergestellt. Darunter befindet sich die sehr oft verwendete Tinctura Valerianae, die aus frischer Baldrianwurzel durch Perkolation bereitet wird.

Das Erg.B. 5 zum DAB. 6 läßt 6 Tinkturen aus frischen Pflanzen

[1]) Freilich dürfen solche Gesichtspunkte nicht zur Verallgemeinerung führen. Es gibt auch eine Reihe von Pflanzen, bei denen die aus der Droge hergestellten Zubereitungen dem Frischpräparat therapeutisch überlegen sind.

bereiten, darunter die hier besonders interessierende Tinctura Aconiti ex herba recente.

Die National Formulary 1936, das Ergänzungsbuch zum amerikanischen Arzneibuch, kennt ebenfalls Tincturae Herbarum recentium, die nach einem besonderen Mazerationsverfahren aus zerkleinerten frischen Pflanzen hergestellt werden.

Auch die unter dem Namen „Alcoholaturae" geführten, bereits in das französische Arzneibuch vom Jahre 1908 aufgenommenen Zubereitungen werden aus Frischpflanzen hergestellt. Diese Alcoholaturae werden durchweg aus Pflanzen bereitet, die ihre Wirksamkeit beim Trocknen ganz oder teilweise verlieren. Man verwendet zur Mazeration 95%igen oder 80%igen Alkohol, den man bei gewöhnlicher Temperatur 8 Tage lang auf die Frischdroge einwirken läßt.

Die neueste Pharmacopée française, 6. Ausgabe 1937, bezeichnet als „Alcoholaturae stabilisatae" Zubereitungen, die bei der Einwirkung von kochendem Alkohol auf frische Pflanzen hergestellt werden. Die Anwendung des heißen Alkohols hat den Zweck, die in der Pflanze vorhandenen Fermente zu zerstören, um dadurch die übrigen wertvollen Pflanzeninhaltsstoffe vor Zersetzung zu schützen, ein Verfahren, das sich insbesonders bei einer Reihe glykosidhaltiger Pflanzen als sehr vorteilhaft erwies.

Auch die Industrie hat sich den mit der Verwendung frischer Pflanzen verbundenen therapeutischen Vorzug zu Nutze gemacht, so daß sich zahlreiche Spezialpräparate am Markt befinden, zum großen Teil mit ausgezeichneter Wirkung, die laut Ankündigung aus frischen Pflanzen hergestellt werden.

Die vorliegende Arbeit kann als Teilergebnis der zahlreichen Versuche auch zur Klärung der Frage einen Beitrag liefern, ob bei Aconitum Napellus die Verwendung der Frischpflanze oder der Droge vorteilhafter ist.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse von Untersuchungen mitgeteilt, die sich damit befassen, zweckmäßige und wirtschaftliche Methoden zur Herstellung von Aconitumzubereitungen aus Frischpflanzen auszuarbeiten, deren Wirkstoffgehalt und Zu-

sammensetzung zu ermitteln und einfache, sichere und schnelle Prüfungsvorschriften zur quantitativen Alkoloidbestimmung in Frischpflanzen- und Drogenauszügen von Aconitum Napellus anzugeben. Auch über die Beständigkeit der hergestellten homöopathischen Zubereitungen unter verschiedenen äußeren Bedingungen wurden einige Untersuchungen durchgeführt.*)

B. Der blaue Eisenhut (Aconitum Napellus) als Gegenstand der Untersuchung

I. Einführende Beschreibung in die Pharmakognosie und Geschichte.

Der blaue Eisenhut, Aconitum Napellus, ist eine ausdauernde, in Europa, Asien und Amerika weitverbreitete, stellenweise häufig vorkommende Gebirgspflanze, die bis 1,50 Meter hoch wird und in Höhenlagen von 500—2000 m besonders gut gedeiht. Sie bevorzugt als Standort feuchte humose Weiden und fetten, gut gedüngten Boden und kommt demzufolge besonders häufig auf Almwiesen in der Nähe von Sennhütten, auf Schutthalden und an Bachufern vor. In Gärten des Alpenvorlandes wird Aconitum Napellus gern als dankbare Zierpflanze gezogen. Ganz allgemein kann man sagen, daß sich das Verbreitungsgebiet des blauen Eisenhutes mit dem der Hummel deckt, da diese ausschließlich die Bestäubung der eigenartig helmförmigen Blüte besorgen.[1]) Madaus[2]) gibt an, daß der

*) Die vorgenommenen Untersuchungen decken sich in ihren Zielen mit Bestrebungen, die insbesondere von der Deutschen Apothekerschaft ausgehen und darauf gerichtet sind, für die Herausgabe eines neuen amtlichen Homöopathischen Arzneibuches die wissenschaftlichen Grundlagen zu schaffen. Als Sachbearbeiter für diese Fragen ist von Seiten der Deutschen Apothekerschaft Herr Pharmazierat Hermann Otto, Stuttgart, bestellt, der mir für die Durchführung der Arbeit auch manche Anregung gegeben hat, wofür ich ihm an dieser Stelle herzlich danke.

[1]) Kröber: Neuzeitliches Kräuterbuch. Bd. 3, S. 134.

[2]) Madaus: Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Abt. I, S. 393.

blaue Eisenhut, der in Monokultur schlecht gedeiht, hervorragendes Wachstum und starke Wirksamkeit zeigte, wenn er mit Iris germanica zusammen wuchs. Solche Beeinflussungen im Wachstum untereinander sind auch bei anderen Pflanzen gefunden worden; bekannt ist auch, daß Aconitum Napellus besonders häufig und gern an Erlenbüschen, gemeinsam mit der Spierstaude anzutreffen ist. Diese drei Pflanzen gehören also zu einer Pflanzengemeinschaft.

Die meisten europäischen Pharmakopöen lassen die getrockneten unterirdischen Pflanzenteile als Tubera Aconiti verwenden. Eine Ausnahme davon macht lediglich die Pharmacopée française, die neben den getrockneten Wurzelknollen auch die frischen Blätter als Ausgangsmaterial der oben genannten Alcoholaturae aufgenommen hat. Die früher öfters angewandten Folia Aconiti sind heute gänzlich in Vergessenheit gekommen.

Außerordentlich verschieden und verwirrend ist es, was nach den einzelnen Arzneibüchern unter Tubera Aconiti verstanden wird. Meist wird nur ganz allgemein ohne nähere Beschreibung von getrockneten Knollen gesprochen. Das Erg.B. 5 zum DAB. 6 und einige Pharmakopöen lassen nur die von den Wurzeln befreiten Tochterknollen verwenden. Das Schweizer Arzneibuch, 5. Ausgabe, schreibt dagegen vor: Die Droge besteht aus Mutter- und Tochterknollen nebst den daranhängenden Wurzeln.

Da sich Mutter- und Tochterknollen und die daran haftenden Wurzeln im anatomischen Aufbau und in der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe, besonders im Alkaloidgehalt beträchtlich voneinander unterscheiden, befinden sich sehr verschiedenartige Drogen im Handel und die chemische und mikroskopische Prüfung nach den Arzneibüchern ist sehr notwendig. Dazu kommt als weiterhin beachtenswert hinzu, daß viele außereuropäische Kulturstaaten andere Aconitumarten medizinisch verwenden, die zwar mit Aconitum Napellus nahe verwandt sind, aber in Aussehen und vor allem im Alkaloidgehalt von diesem abweichen. So verwenden die Japaner Aconitum Fischeri, die Amerikaner Aconitum uncinatum und in Indien wird das besonders wirkstoffreiche Aconitum ferox benutzt.

Von in Europa heimischen Aconitumarten kommen Ac. anthora (ungiftig), Ac. paniculatum, Ac. Stoerckianum und variegatum als

Beimischung der offizinellen Tubera Aconiti in Betracht. Bei den beiden letzteren kann man nach Gilg, Brand und Schürhoff[3]) von eigentlicher Verwechslung bzw. Verfälschung nicht sprechen, da ihre Knollen ebenso wirksam sein dürften.

Der Name Aconitum leitet sich nach Theophrast von der Stadt Akonis ab, in deren Nähe die Pflanze vorkommt. Plinius ist dagegen der Ansicht, daß er von dem lateinischen aconae = nackte Felsklippen herrührt. Napellus ist die Diminuitivform des lateinischen napus = Rübe und nimmt damit Bezug auf die kleine rübenförmige Ausbildung der Knollen.

Die Kenntnis von der Giftwirkung des Eisenhutes reicht bis ins Altertum zurück, doch wird bezweifelt, daß das Aconitum der Alten unter unser Aconitum Napellus gewesen ist, da dieses zum Beispiel in Griechenland nicht vorkommt. Eine medizinische Anwendung scheint die Pflanze damals noch nicht gehabt zu haben, ebenso wie sie im Mittelalter lediglich als tödliches Gift angesehen und als solches verwandt wurde. Bei den ältesten Angaben der Verwendung des Eisenhutes als Pfeilgift bei Indern, Chinesen und Japanern handelt es sich bestimmt nicht um Auszüge aus Aconitum Napellus, sondern um solche aus dort einheimischen Aconitumarten.

Zuverlässiger werden dann die Angaben über die Anwendung von Aconitum, die aus dem Mittelalter überkommen sind. Matthiolus, der Leibarzt des Erzherzogs Ferdinand I. und Herausgeber eines der ältesten Kräuterbücher, studierte die unheimliche Giftwirkung des Eisenhutes an einem zum Tode verurteilten Verbrecher und beschreibt die auftretenden Symptome, die sich genau mit denen decken, die uns heute von unfreiwilligen medizinalen oder versehentlichen Vergiftungen mit Aconitumzubereitungen bekannt sind.

Seit dem 17. Jahrhundert werden Eisenhutknollen in den Apotheken geführt und im 18. Jahrhundert verschaffte der Wiener Arzt A. v. Stoerck ihm die erste empirisch begründete therapeutische Bedeutung als schweißtreibendes Mittel. Auch knüpften sich zu jener Zeit Hoffnungen auf die Heilung Krebskranker mit dem Eisenhut.

[3]) Gilg, Brand u. Schürhoff: Lehrbuch der Pharmakognosie. 4. Aufl., S. 144.

Therapeutische Bedeutung des blauen Eisenhutes in Allopathie (Schulmedizin) und Homöopathie.

Bei Erörterung der Bedeutung des Eisenhutes in der gegenwärtigen Therapie muß zwischen Verwendung in Schulmedizin und Homöopathie unterschieden werden.

In der Schulmedizin verwandte man früher ausschließlich die getrockneten Knollen und Blätter und daraus hergestellte Zubereitungen, in neuerer Zeit sehr oft an deren Stelle aus Gründen genauerer Dosierbarkeit den aus der Droge isolierten Hauptwirkstoff, das kristallisierte, reine Aconitin.

Schon Hufeland (1762—1836), ein Zeitgenosse Hahnemanns, hat die schmerzstillende Wirkung des Eisenhutes bei rheumatischen Erkrankungen erkannt und verordnete ihn außerdem als Gichtmittel und Antineuralgicum. Clarus[1]) und später Séguin[2]) beschreiben Aconit als wirksam gegen Trigeminusneuralgie. Fuchs[3]) bezeichnet das Aconitin als Specificum bei diesem Leiden, eine Auffassung, die heute allgemein geteilt wird.[4]) In neuerer Zeit wurde von Leclerc[5]) die gute Wirkung als Analgeticum bei Neuralgien verschiedener Aetiologie hervorgehoben. Dies bestätigt Poulsson,[6]) indem er die Wirkung des Aconitins auf die sensiblen Nerven als besonders charakteristisch für dieses Alkaloid bezeichnet. Die schmerzstillende Wirkung erklärt sich daraus, daß die Nervenenden zunächst gereizt werden, so daß ein Gefühl von Wärme, Brennen und Ameisenkriechen entsteht. Nach kurzer Zeit schlägt die Wirkung in das Gegenteil um, die Nervenenden werden gelähmt, was zur völligen Schmerzlosigkeit führt.

Die periphere Wirkung erstreckt sich auch auf das Herz und die Atmung.

---

[1]) Clarus: Handbuch der speziellen Arzneimittellehre. 1860, S. 623.
[2]) Séguin: Virchows Jahresber. 1879, S. 449.
[3]) Fuchs: Med. Klin. 1909, S. 1067.
[4]) Madaus: Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Bd. I, S. 397.
[5]) Leclerc: Précis de phytotherapie. Paris 1927, S. 280.
[6]) Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie. 10. Aufl., S. 138.

Von einem neuen Anwendungsgebiet des Aconitins berichtet Vollmer.[7]) Er konnte bei Verwendung von 1/20 mg Aconitin bei einer mit Fieber beginnenden grippeartigen Erkrankung an sich selbst ein sehr rasches Abklingen aller Erscheinungen feststellen. Außerdem beobachtete er mit den gleichen Dosen bei beginnenden Erkältungen eine gute Wirkung. Diese Beobachtungen stehen in gutem Einklang mit den Erfahrungen von Schulz,[8]) der eine verdünnte Aconittinktur 1:100 mit großem Nutzen gegen frische Erkältungen gebrauchte, bei denen sie oft kupierend wirkte. Diese gute Wirkung gegen die verschiedenartigen Erkältungskrankheiten, besonders gegen Grippe, beobachtete auch Erdmann,[9]) der zu erfolgreicher Behandlung besonders Kombinationen anderer schmerzstillender Mittel, wie Pyramidon, Trigemin u. ä., mit Aconitin empfiehlt, oder das Aconitin dem Ipecacuanha- oder Senegainfus, der Mixtura solvens usw. zusetzen läßt.

Im Vergleich zu anderen Arzneidrogen ist aber die Anwendung von Aconitin und Aconitumzubereitungen in der Allopathie ziemlich bedeutungslos, vor allen Dingen wohl deshalb, weil dem Arzt zur Bekämpfung der angeführten Krankheitserscheinungen und Schmerzzustände ungefährlichere und sicherer wirkende Heilmittel zur Verfügung stehen.

Im Gegensatz hierzu steht die überaus häufige Verordnung und hohe Wertschätzung des blauen Eisenhutes in der Homöopathie. Seit Begründung der homöopathischen Heilweise durch Hahnemann hat Aconitum seine Stellung als unübertroffenes Mittel der Wahl bei allen akuten Fieberzuständen bewahrt und ist zu einem der wichtigsten und unentbehrlichsten Mittel dieser Schule geworden.

Die homöotherapeutischen Lehrbücher bezeichnen übereinstimmend als hauptsächlichstes Anwendungsgebiet fieberhafte Zustände, die sich bei Beginn einer Erkältung oder einer zunächst noch nicht deutlich ausgeprägten Infektionskrankheit einstellen. Besonders vorteilhaft soll sich das Mittel in solchen Fällen erweisen, in denen bei dem Gefühl

---

[7]) Vollmer: Münchner Med. Wschr. 1931, S. 758.

[8]) Schulz: Wirkung und Anwendung der deutschen Arzneipflanzen. Leipzig 1929, S. 106.

[9]) Erdmann: Münchner Med. Wschr. 1931, S. 404.

großer innerer Hitze eine Ueberempfindlichkeit gegen äußere Kälte besteht, sowie Durstgefühl, harter Puls, Unruhe und Todesfurcht vorhanden sind.

Als angezeigt für die Verordnung von Aconitum gelten somit alle akut einsetzenden kontinuierlichen Fieber katarrhalischer und rheumatischer Natur. Seiner sicheren und rasch eintretenden Wirkung wegen ist es aus dem homöopathischen Arzneischatz nicht mehr fortzudenken.

Nach Hughes-Donner[10]) gelten fernerhin frische Neuralgiefälle, die bei verhältnismäßig jungen Patienten infolge von Erkältungen auftreten, als besonders wichtiges Indikationsgebiet. Außerdem wird Aconitum noch gegen viele andere Krankheitszustände vom homöopathischen Arzt gebraucht, wie Ischias,[11]) Muskel- und Gelenkrheumatismus, rheumatische Kopf-, Gesichts- und Zahnschmerzen, Katarrhen der Luftröhrenwege, des Magens und Darmkanals. Ebenso wird seine Anwendung geschätzt bei entzündlichen Brust- und Bauchfellaffektionen und bei Entzündungszuständen des Herzens und der großen Gefäße.

In der Volksmedizin hat der Eisenhut keine Verwendung gefunden. Gelegentlich wird eine Abkochung des Krautes zum Vertreiben von Ungeziefer beim Vieh benutzt.

Die Chemie der wichtigsten Inhaltsstoffe.

Wie schon oben erwähnt wurde, werden vom Eisenhut verschiedene Pflanzenteile therapeutisch angewandt, am häufigsten die Knollen, selten die Blätter.

In der Homöopathie gebraucht man die ganze, frische, zur Zeit der beginnenden Blüte gesammelte Pflanze. Ihr Preßsaft dient zur Herstellung der Urtinktur.

Am besten sind bisher die getrockneten Knollen untersucht. Als ihr wichtigster, die Gift- bzw. Heilwirkung verursachender Inhalts-

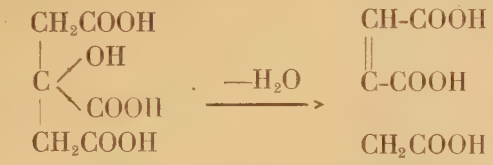
---

[10]) Hughes-Donner: Einführung in die homöopathische Arzneimittellehre, Seite 52.

[11]) zit. nach Madaus: Lehrbuch d. biologischen Heilmittel, Bd. I, S. 392/93.

stoff gilt allgemein das Alkaloid Aconitin. Dies kommt in allen Teilen der Pflanze vor, demzufolge sind alle Teile giftig. Die Pharmakopöen verlangen von einer guten Droge einen Mindestgehalt von 0,8 % Alkaloid, der auch meistenteils erreicht wird.

Die Aconitsäure, die ihren Namen von dem Vorhandensein in Aconitum Napellus erhalten hat, kommt als Calcium- und Alkaloidsalz in den Blättern dieser Pflanze vor.[1]) ist aber seltsamerweise bisher noch nie als Bestandteil der Knollen nachgewiesen worden. Sie ist eine ungesättigte, dreibasische Carbonsäure, die synthetisch aus Zitronensäure hergestellt werden kann; beim Erhitzen geht letztere unter Wasserabspaltung in Aconitsäure über:[2])



Zitronensäure Aconitsäure

Neben diesen beiden bezeichnenden Inhaltsstoffen sind in den Knollen eine Reihe indifferenter Bestandteile, wie Stärke, Zucker, Fett, Harze und Pflanzensäuren (Apfel- und Zitronensäure) enthalten, die in den meisten Drogen gefunden werden und daher hier nichts Charakteristisches bedeuten. Bemerkenswert ist das Vorkommen von zwei 6-wertigen Alkoholen: Inosit und Mannit. Die Knollen und Blätter enthalten außerdem eine Oxydase, leicht kenntlich daran, daß die frischen Schnittflächen der Knollen sich an der Luft rötlich färben.

In der Zeit, als man einen einzelnen, aus einer Pflanze isolierten Inhaltsstoff für die physiologische Bedeutung allein für wichtig hielt, glaubte man diese unspezifischen Bestandteile völlig vernachlässigen zu können. Es zeigte sich jedoch immer mehr, daß die Wirkung einer Droge durch einen einzelnen Bestandteil nur in den

[1]) Tschirch: Handbuch der Pharmakognosie. III, 1, S. 576.

[2]) Wahrscheinlich verläuft auch die biologische Bildung der Aconitsäure in der Pflanze über die Stufe der Zitronensäure.

seltensten Fällen repräsentiert werden kann. Es gibt zahlreiche Beispiele, daß scheinbar unspezifische Stoffe die Wirkung eines differenten Bestandteils erhöhen oder auch erniedrigen können. Kolloide Stoffe, wie Stärke, Schleim, Harze, Gummi usw. können verzögernd oder beschleunigend auf Lösungsvorgänge einwirken, so daß der therapeutische Erfolg ein anderer ist als etwa der einer Reinsubstanz. Jedoch wäre es völlig falsch, ohne eingehende Prüfung an jeder einzelnen Pflanze, der Reinsubstanz eine überlegene Wirkung zuzubilligen.

Chemische Methoden, das Zusammenspiel einer Vielheit von Inhaltsstoffen wertmäßig zu erfassen, stehen uns vorläufig nicht zur Verfügung. Auch die Pharmakologie geht nur sehr zögernd daran, die Wirkung galenischer Zubereitungen, in denen ja gerade die Gesamtwirkung der Droge und nicht die der Reinsubstanz am deutlichsten zum Ausdruck kommt, im Tierexperiment zu prüfen. In Erkenntnis dieser Umstände müssen die Wertbestimmungsmethoden, wie sie in den Arzneibüchern zum Beispiel bei alkaloid- und glykosidführenden Drogen vorgeschrieben sind, als durchaus einseitig betrachtet werden, die über den therapeutischen Wert einer Droge nur mangelhaft Aufschluß geben.

Solange jedoch günstigere Wertbestimmungsmöglichkeiten nicht zur Verfügung stehen, ist es notwendig, sich mit solchen Teilergebnissen zu begnügen, und so blieb nichts anderes übrig, als auch bei den vorliegenden Untersuchungen die Höhe des Alkaloidgehaltes in Aconitumzubereitungen als Gradmesser für die Zweckmäßigkeit der Herstellungsmethoden in Betracht zu ziehen.

Es ist zweifellos der großen, seit uralten Zeiten bekannten Giftigkeit des Eisenhutes zu verdanken, daß sich schon verhältnismäßig früh die wissenschaftliche Forschung damit beschäftigte, den wirksamen, giftigen Bestandteil aus der Pflanze bzw. der Droge darzustellen, ihn in seiner chemischen Konstitution aufzuklären und in seiner physiologischen Wirkung kennenzulernen.

Ueber die Geschichte der Reindarstellung des Hauptwirkstoffes Aconitin ist folgendes bekannt:

Kurze Zeit nach der Entdeckung des ersten Alkaloids, des Morphins, durch Sertürner stellte der Genfer Apotheker Pechier

im Jahre 1820 aus den Blättern von Aconitum Napellus eine amorphe Base dar, ohne jedoch eine nähere Beschreibung derselben zu liefern. Im Jahre 1833 wurde das Alkaloid dann von Geiger und Hesse[3]) aus Aconitblättern als „weiße, körnige, glasglänzende, amorphe Masse von bitterem, dann scharfem und kratzendem Geschmack" isoliert. Diese Autoren werden deshalb gemeinhin in der Literatur als diejenigen genannt, die als erste das Alkaloid gewonnen haben, obwohl es nach ihrer Beschreibung zweifelhaft ist, daß sie reines Aconitin in Händen gehabt haben. Wahrscheinlich enthielten die hergestellten Präparate noch größere Mengen Verunreinigungen. Der erste, der zweifellos kristallisiertes Aconitin hergestellt hat, war Groves im Jahre 1862. Einige Jahre später, 1871, hat dann Duquesnel[4]) eine genaue, im Prinzip brauchbare Vorschrift zur Aconitin-Reindarstellung gegeben und es ebenfalls kristallisiert erhalten.

Schulze[5]) hat im Jahre 1906 einen ausführlichen Ueberblick über die Arbeiten zusammengestellt, die sich mit der Geschichte der Aconitinforschung, der Darstellung des Aconitins aus Aconitum Napellus, der Bestimmung seiner Summenformel und den ersten tastenden Versuchen zur Klärung der Konstitution beschäftigten. Auch wurde ein kurzer Ueberblick über die bis dahin vorliegenden quantitativen Alkaloidbestimmungsmethoden gegeben, die wegen ihrer Ungenauigkeit in der Ausführung sehr abweichende Ergebnisse zeitigten.

Trotz der verhältnismäßig frühzeitigen Entdeckung und Reindarstellung sind die Chemie des Aconitins und seine Struktur noch keineswegs völlig aufgeklärt.

Es wurde festgestellt, daß das Aconitin seiner chemischen Natur nach einen Ester darstellt. Bei seiner Verseifung entsteht unter Abspaltung je eines Mols Essigsäure und Benzoesäure ein basischer Grundkörper, das Aconin. Die hydrolytische Spaltung wird am leichtesten durch Erhitzen unter Druck oder beim Kochen mit ver-

[3]) Geiger und Hesse: Ann. **7**, 276.
[4]) Duquesnel: Compt. rend. **73**, 207. — Ann. **160**, 341.
[5]) Schulze: Arch. d. Pharm. 1906, S. 136.

dünnten Säuren bewirkt. Sie verläuft stufenweise nach den folgenden Gleichungen:

$$\underset{\text{Aconitin}}{C_{34}H_{47}O_{11}N} + H_2O \longrightarrow \underset{\substack{\text{Picraconitin}\\(\text{Benzoylaconin})}}{C_{32}H_{45}O_{10}N} + CH_3COOH$$

$$\underset{\text{Picraconitin}}{C_{32}H_{45}O_{10}N} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{Aconin}}{C_{25}H_{41}O_9N} + C_6H_5COOH$$

Der genetische Zusammenhang zwischen Aconitin und Aconin ist daraus klar ersichtlich und die Konstitution des Aconitins als Acetylbenzoylaconin sichergestellt.

Eine genaue Beschreibung der Versuchsbedingungen, die bei der Ausführung der hydrolytischen Spaltung zweckmäßig einzuhalten sind, gibt Majima und Suginome.[6])

Bei den Bemühungen um eine weitere Konstitutionsaufklärung wurden im Molekel des Aconitins noch folgende charakteristische Gruppen festgestellt und ihr Vorhandensein analytisch gesichert:

4 Methoxylgruppen, die nach der Methode von Zeisel durch HJ abgespalten und nachgewiesen werden konnten,

3 alkoholische OH-Gruppen,

1 am Stickstoff haftende Aethylgruppe[7]), nicht — wie früher angenommen wurde — eine Methylgruppe.

Dies wurde dadurch bewiesen, daß bei der trockenen Destillation des Alkaloids mit $Ba(OH)_2$ Aethylamin erhalten wurde.

Als die heute noch gültige Bruttoformel des Aconitins wurde zuerst von Freund und Beck[8]) im Jahre 1894 $C_{34}H_{47}O_{11}N$ angegeben. Ihre Richtigkeit wurde seither von Schulze[9]) und Majima[10]) bestätigt. Unter Berücksichtigung aller im Molekel fest-

[6]) Majima u. Suginome: B. **57,** 1456 (1924).
[7]) Majima: Ann. **526,** 116. — Freudenberg: B. **69,** 1962 (1936).
[8]) Freund u. Beck: B. **27,** 433, 720 (1894).
[9]) Schulze, Arch. d. Pharm. **1906,** 169.
[10]) Majima u. Suginome: B. **57,** 1567 (1924).

gestellten Gruppen kommt man daher zu folgender Auflösung der Bruttoformel:

$$\begin{array}{l} \quad\quad -(OCH_3)_4 \\ \quad\quad -(OH)_3 \\ (C_{19}H_{19})-O-COCH_3 \\ \quad\quad -O-COC_6H_5 \\ \quad\quad -N-C_2H_5 \end{array}$$

Es steht also fest, daß der noch unbekannte Teil des Moleküls 19 C-Atome besitzt. Die durch Einsetzen von je ein H-Atom entstehende hypothetische Grundbase ist $C_{19}H_{28}NH$. Ueber ihre Struktur ist nur bekannt, daß sie völlig gesättigt ist und aus 6 perhydrierten Ringen (zwei 6-gliedrigen, vier 5-gliedrigen) bestehen soll.[11])

Außer der hydrolytischen Spaltung hat man das Aconitin auch einem thermischen Zersetzungsverfahren unterworfen. Beim stundenlangen Erhitzen bis nahe zum Schmelzpunkt verliert das Alkaloid ein Molekel Essigsäure und liefert eine, Pyraconitin genannte, neue Base:

$$\underset{\text{Aconitin}}{C_{34}H_{47}O_{11}N} \longrightarrow \underset{\text{Pyraconitin}}{C_{32}H_{43}O_9N} + CH_3COOH$$

Lange Zeit ist man bei den Versuchen, durch chemische Methoden zu wohldefinierten charakteristischen Abbauprodukten und damit zur Aufklärung der völlig im Dunkel liegenden Konstitution des Aconitins zu gelangen, nicht über die Abbaustufe des Aconins hinweggekommen, und alle angestellten mühevollen Untersuchungen verliefen ergebnislos.

Erst im Jahre 1912 beschrieb Carr[12]) ein sehr wichtiges Oxydationsprodukt des Aconitins, das von ihm Oxonitin genannt wurde. Die richtige Molekularformel $C_{32}H_{41}O_{12}N$ wurde erst in den letzten Jahren von Majima und Tamura[13]) aufgestellt.

[11]) Rogers u. Freudenberg: B. **70**, 349 (1937).
[12]) Carr: Chem. Soc. **101**, 2241 (1912).
[13]) Majima u. Tamura: A. **526**, 180.

In den nächsten Jahren erschien fast keine wichtige Mitteilung über das Alkaloid mehr. Erst im Jahre 1925 glückte es den japanischen Forschern Majima und Suginome,[14]) durch Erhitzen des Oxonitins bis zum Zersetzungspunkt eine gut kristallisierende Verbindung zu erhalten, die durch Abspaltung eines Mols Essigsäure entstand. Sie nannten dieselbe Pyroxonitin. Durch Verseifen mit Barytwasser liefert das Pyroxonitin durch Verlust eines Mols Benzoesäure das Pyroxonin. Ein einfacheres Abbauprodukt konnte bisher aus dem basischen Spaltstück des Aconitins nicht erhalten werden.

Neuerdings erhielten Majima und Mitarbeiter[15]) durch hydrolytische Abspaltung der Benzoyl- und Acetylgruppen aus dem Oxonitin eine mit 4 Mol Wasser kristallisierende Verbindung Oxonin.

In die Vorstellungen von der Natur des Aconitins ist durch die Forschungen von Majima noch eine andere Erkenntnis getragen worden. Schon in früheren Arbeiten[16]) hatte er festgestellt, daß das aus Aconitum Napellus isolierte Alkaloid kein chemisch einheitlicher Körper war, sondern sich in zwei isomere Basen Aconitin A und Aconitin C zerlegen ließ, die durch die verschiedene Kristallisationsfähigkeit ihrer Hydrobromide voneinander getrennt werden konnten. Nun haben die japanischen Forscher in ausgedehnten und gründlichen Untersuchungen[17]) neuerdings zeigen können, daß auch die von ihnen als einheitlich angesehene Base Aconitin C, die sie neben Aconitin A aus Napellus-Aconitin erhalten hatten, sowie die aus verschiedenen, in Japan wachsenden Aconitumarten von ihnen hergestellten Japaconitine Mischkristalle sind, die aus wechselnden Mengen folgender Grundbasen zusammengesetzt sind:

a) aus dem bereits altbekannten Aconitin der Formel

$$C_{34}H_{47}O_{11}N \text{ und}$$

b) aus drei von ihnen neu isolierten Alkaloiden:

1. Mesaconitin $C_{35}H_{45}O_{11}N$.

Es unterscheidet sich von Aconitin durch einen Mindergehalt

[14]) Majima u. Suginome: B. **58**, 2047 (1925).
[15]) Majima, Suginome u. Shimanuki: B. **65**, 595 (1932).
[16]) Majima u. Suginome: B. **57**, 1466 (1924).
[17]) Majima u. Morio: A. **476**, 171—214.

von CH_2, dadurch bedingt, daß am Stickstoff eine Methyl- statt einer Aethylgruppe haftet.

2. Hypaconitin $C_{35}H_{45}O_{10}N$.
Es unterscheidet sich vom Aconitin durch den Ersatz der Aethylgruppe durch eine Methylgruppe und das Fehlen einer OH-Gruppe.

3. Jesaconitin $C_{35}H_{49}O_{12}N$
kommt nur in Japaconitinen vor und spaltet sich bei der Hydrolyse in Aconin, Essigsäure und Anissäure.

Die endgültig als einheitliche chemischen Individuen erkannten Alkaloide neigen sehr dazu, untereinander Mischkristalle zu bilden, die wegen der großen Aehnlichkeit dieser Stoffe in chemischer Beziehung nur schwierig wieder getrennt werden können. Diese „Mischkristallalkaloide" sind die in den Pflanzen vorkommenden Aconitine. Für jede Aconitumart ist die quantitative Zusammensetzung der Mischkristalle aus den Grundbasen charakteristisch und konstant. So besteht z. B. das kristallisierte Aconitin aus Aconitum Napellus nach den Angaben von Majima und Morio (loc. cit.) aus

8 Teilen Aconitin,
1 Teil Mesaconitin und
1 Teil Hypaconitin.

Aehnliche aber zahlenmäßig andere Aufteilungen finden sich bei allen Japaconitinen.

Es handelt sich also bei den aus den verschiedenen Aconitumarten isolierten Aconitinen um Stoffe, die sich wohl in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Die Verschiedenheit beruht aber nicht, wie ursprünglich angenommen wurde, in einem voneinander abweichenden chemischen Aufbau der isolierten Basen oder einer Stereoisomerie, sondern auf Mischkristallbildung, wie dies an den Beispielen der Japaconitine und dem kristallisierten Aocnitin aus Aconitum Napellus bewiesen wurde. Ueber die Identität der Aconitin-Grundbasen europäischen Ursprungs mit jenen japanischer Herkunft bestehen somit nach den Untersuchungsergebnissen von Majima und Mitarbeitern keine Zweifel mehr. Es

ist anzunehmen, daß man bei der Untersuchung der noch nicht näher erforschten Aconitine, wie z. B. des Pseudoaconitins aus Aconitum ferox und anderen zu denselben Ergebnissen gelangen wird. Arbeiten darüber liegen jedoch noch nicht vor.

II. Untersuchungsergebnisse.

1. Die quantitative Bestimmung der Alkaloide.

Uebersicht über die vorhandenen Verfahren.

Der Alkaloidbestimmung in den Zubereitungen von Aconitum Napellus ist schon seit der Zeit der Erkennung des Aconitins als Hauptwirkstoff der Droge ein lebhaftes Interesse entgegengebracht worden. Das zeigt sich in der großen Anzahl von Bestimmungsmethoden, die im Laufe der Jahre und schon verhältnismäßig frühzeitig erschienen sind.

Das HAB. gibt folgende Vorschrift zur Aconitinbestimmung an:

25 g Essenz werden in einem nicht zu enghalsigen Kolben von 100—150 ccm mit 3—5 ccm Wasser versetzt und auf dem Wasserbad vom Weingeist befreit. Dann macht man mit NH_3 alkalisch, was an der Blaufärbung eines kleinen, in die Lösung gegebenen Stückchens Lackmuspapier zu erkennen ist und schüttelt mit ca. 40 g Chloroform 3 Minuten lang aus (Gummikork, zweckmäßig mit Goldschlägerhaut umwickelt), darauf noch einmal kurz mit 1 g Traganth. Jetzt filtriert man ab, wäscht den Kolben und das Filter zweimal mit einigen ccm Chloroform nach, dampft auf dem Wasserbad bis auf einige ccm Chloroform ab, legt 3 ccm n/10 HCl vor und gibt 5 ccm Aqua bidest. hinzu. Hierauf dampft man den Rest des Chloroforms ab, läßt abkühlen und titriert dann mit n/10 NaOH auf reines Grün zurück (Mikro- oder Feinbürette).

Indikator: 2 Tropfen Methylrot 0,2 % in Weingeist
+ 1 Tropfen Methylenblau 0,1 % in Weingeist

1 ccm n/10 HCl = 0,06454 g Aconitin

Mindestgehalt: 0,03 % Aconitin.

Die Bestimmungsvorschrift beruht auf dem grundsätzlich fast immer gleichartigen Verfahren der Alkaloidermittelung, indem das durch Alkali in Freiheit gesetzte Alkaloid erschöpfend ausgeschüttelt wird, so daß der ganze in der Einwaage von 25 g Urtinktur enthaltene Alkaloidgehalt zur titrimetrischen Bestimmung gelangt.

Einen in vielen Einzelheiten der Bestimmungsmethodik anderen Weg beschreitet die Pharm. Helv. V bei ihren Prüfungsvorschriften, die sie für die Ausmittelung des Alkaloids in den Tubera und der Tinctura Aconiti angibt. Es mußte untersucht werden, ob dieses Verfahren auch zur Bestimmung des Aconitins in der Urtinktur geeignet ist. Die genaue Vorschrift, so wie sie im Schweizer Arzneibuch bei Tinctura Aconiti angegeben ist, lautet:

60 g Eisenhut-Tinktur werden in einem weithalsigen Erlenmeyer von 200 ccm Inhalt auf dem Wasserbad bei möglichst waagerechter Lage des Kolbens auf 10 g eingedampft. Nach dem Erkalten wird dieser Rückstand mit 60 g Aether und 2,5 ccm verd. NH_3-Reagens während einer halben Stunde häufig und kräftig geschüttelt. Man läßt absetzen, gießt 40 g der ätherischen Lösung (= 40 g Tinktur) durch etwas Watte in einen Erlenmeyer von 150 ccm und destilliert das Lösungsmittel auf dem Wasserbad ab. Den Rückstand nimmt man noch zweimal mit je 5 ccm Aether auf und verdampft auch diesen jeweils vollständig. Dann versetzt man den Rückstand mit 5 ccm Weingeist und erwärmt unter häufigem Umschwenken 5 Minuten lang auf dem Wasserbad. Nach Zusatz von 30 ccm frisch ausgekochtem und wieder erkaltetem Wasser und 10 Tropfen Methylrot titriert man mit n/10 HCl bis zur Rotfärbung (Mikrobürette).

1 ccm n/10 HCl = 0,0645 g Alkaloide.

Eisenhut-Tinktur muß mindestens 0,045 % und höchstens 0,055 % Alkaloide enthalten.

40 g Tinktur müssen also mindestens 0,28 ccm und höchstens 0,34 ccm n/10 HCl verbrauchen.

Die entsprechende Vorschrift zur quantitativen Bestimmung der Tubera Aconiti in der Pharm. Helv. V geht entsprechend der Her-

stellung der Tinktur aus den Knollen im Verhältnis 1:10 von 6 g Tubera Aconiti aus, denen das Alkaloid durch ½-stündiges Schütteln mit 60 g Aether und 2,5 g Ammoniak entzogen wird. Nach Zusatz von 2,5 g Wasser zum Zusammenballen der Droge verfährt man genau so weiter, wie bei der Vorschrift von Tinctura Aconiti angegeben ist.

Im Erg.B. 5 zum DAB. 6 ist ein quantitatives Alkaloidbestimmungsverfahren bei Tubera Aconiti angegeben, das sich im Prinzip mit der obigen Vorschrift der Pharm. Helv. V deckt. Es unterscheidet sich aber in zwei wichtigen Punkten von letzterer, weshalb auch diese Untersuchungsmethode nachgeprüft wurde. Die Vorschrift lautet:

> 12 g gepulverte Eisenhutknollen werden in einem Arzneiglase von 250 ccm mit 120 g Aether übergossen. Nach öfterem Umschütteln wird mit 5 ccm NH_3 versetzt und während einer halben Stunde oft und kräftig umgeschüttelt. Nach weiterem Zusatz von 5 ccm Wasser wird nochmals kräftig geschüttelt. Von der klaren ätherischen Lösung werden 100 g (= 10 g Eisenhutknollen) durch ein Wattebäuschchen abgegossen. Hierauf wird der Aether abdestilliert und der Rückstand in 5 ccm Weingeist gelöst. Nach Zusatz von 10 ccm Wasser und 3 Tropfen Methylrot wird mit n/10 HCl bis zum Farbumschlag titriert. Hierzu müssen mindestens 1,24 ccm n/10 HCl verbraucht werden, was einem Mindestgehalt von 0,8 % Alkaloiden entspricht.

Die Unterschiede zu der Schweizer Arzneibuchvorschrift bestehen darin, daß von 12 g Droge ausgegangen wird und die Ausführung der Titration abweichend ist.

Außer den Tubera Aconiti führt das Erg.B. 5 noch drei Aconitumzubereitungen auf, von denen zwei aus der Droge als Ausgangsmaterial hergestellt werden:

1. ein Spissumextrakt: Extractum Aconiti,
2. eine Tinctura Aconiti, die im Verhältnis 1:10 mit 70%igem Spiritus aus den getrockneten, grobgepulverten Knollen hergestellt wird.

Die dritte Zubereitung ist eine Frischpflanzentinktur: Tinctura Aconiti ex herba recente. Sie ist der homöopathischen

Aconitum-Urtinktur vergleichbar, wenn auch die Bereitungsweisen der beiden „Frischpflanzenessenzen" voneinander verschieden sind.

Bei keinem dieser drei Präparate ist eine Bestimmungsmethode zur Erfassung des Aconitingehaltes angegeben. Diese wurden für überflüssig gehalten, da die Zubereitungen in der Apotheke aus vorher geprüfter Droge hergestellt werden sollen. Diese Annahme kann aber nicht als eine ausreichende Erklärung für das Fehlen der Gehaltsbestimmungsvorschriften angesehen werden, weil sich gerade bei Aconitum auf Grund neuerer Untersuchungsergebnisse gezeigt hat, daß die wirksamen Bestandteile dieser Pflanze nicht unter allen Bedingungen ihrer Verarbeitung und Aufbewahrung stabil sind, sondern sich leicht zersetzen können und dadurch, wie dies von vielen anderen galenischen Zubereitungen bekannt ist, der therapeutische Wert derselben weit geringer ist, als es nach der Menge der verarbeiteten, wirkstoffreichen Droge der Fall sein müßte.

Außerdem werden heute in der Apotheke Zubereitungen, wie Tinkturen, Extrakte usw. oft aus dem Großhandel fertig bezogen, so daß schon allein aus diesem Grunde genaue Prüfungsmethoden notwendig werden. Besonders wohl aus letzterer Erwägung heraus haben sich verschiedene Autoren mit der Ausarbeitung von Gehaltsbestimmungsmethoden solcher Präparate befaßt, für die in den Arzneibüchern keine diesbezüglichen Vorschriften vorhanden sind, deren stark wirkende Inhaltsstoffe aber eine derartige Bestimmung besonders angebracht und notwendig erscheinen lassen.

So hat K. Schulze[1]) für die Tinctura Aconiti des Erg.B. 5 in Anlehnung an die Alkaloidbestimmungsmethoden des DAB. 6 ein Verfahren angegeben, das von 25 g Einwaage der Tinktur ausgeht, dieser durch einmaliges Ausschütteln mit Aether das Alkaloid entzieht und in einem Teil dieser Ausschüttelung (entspr. 20 g Tinktur) den Alkaloidgehalt titrimetrisch bestimmt. Die von ihm gegebene Vorschrift lautet:

> 25 g Eisenhut-Tinktur dampft man in einem gewogenen Kölbchen von etwa 100 ccm im siedenden Wasserbad auf 5 g ein, fügt zu dem Rückstand nach dem Erkalten 25 g Aether hinzu, schüt-

[1]) Schulze: Apoth.Ztg. 1933, S. 94.

telt kräftig durch und versetzt das Gemisch mit 5 g NH_3. Nun schüttelt man die Flüssigkeit einige Minuten lang kräftig durch, versetzt mit 1 g Traganth und gießt nach weiterem kräftigen Schütteln 20 g der Aetherlösung = 20 g Eisenhut-Tinktur durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen. Nach Zusatz von 40 g Weingeist erwärmt man die Mischung bis zum Verschwinden des Aethergeruchs. Den Rückstand nimmt man mit 5 ccm Weingeist und 10 ccm Wasser auf und titriert nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrot mit n/10 HCl bis zum Farbumschlag. Hierzu müssen mindestens 0,15 ccm n/10 HCl verbraucht werden, was einem Mindestgehalt von 0,05 % Alkaloiden entspricht.

Auch hier handelt es sich um ein im Prinzip gleiches Verfahren, wie es das Schweizer Arzneibuch bei Tinctura Aconiti anwenden läßt. Abweichend davon sind die Menge der zu prüfenden Tinktur, die Ausführung der Titration und die Abtrennung der ätherischen Lösung durch Verkleistern der wässrigen Phase mit Traganth.

Dieses Verfahren von Schulze wurde ebenfalls eingehend auf seine Brauchbarkeit zur Bestimmung der Alkaloide in der homöopathischen Urtinktur von Aconitum Napellus geprüft.

Eine ganze Reihe von sonst noch in der Literatur angegebenen quantitativen Aconitinbestimmungsmethoden weichen nur unbedeutend von den oben beschriebenen ab, ihre wörtliche Anführung und Nachprüfung kann deshalb unterbleiben.

Eine Ausnahme bildet die Bestimmungsvorschrift des französischen Arzneibuches, indem das Alkaloid nach vorhergehender Reinigung mit Kieselwolframsäure ausgefällt und der Niederschlag zur Wägung gebracht wird. Das Verfahren ist in seiner Ausführung sehr umständlich und erfordert viel Zeit, ist infolgedessen zu Reihenuntersuchungen ungeeignet und fand bei den vorliegenden Untersuchungen keine weitere Berücksichtigung.

Eine notwendige Abänderung der angegebenen Verfahren.

Schon für die Nachprüfung der vorstehend beschriebenen Methoden erschien eine diese drei Verfahren gleichheitlich betreffende Abänderung der Titrationsvorschrift geboten.

Das Molekulargewicht des Aconitins $C_{34}H_{47}O_{11}N$ liegt außerordentlich hoch. Es beträgt 645,384 und überragt damit die übrigen Alkaloide, deren Titration nach den Arzneibüchern vorgeschrieben ist, sogar den Wert der sympatikotropen Secale-Alkaloide mit rund 600.

Bei der Titration entspricht dann 1 ccm n/10 HCl = 0,06454 g Aconitin (abgerundet nach HAB. 0,0645 g).

Der Aconitingehalt der offizinellen Tinkturen liegt durchschnittlich bei 0,05 %. Bei der Urtinktur ist der Mindestgehalt an Alkaloiden sogar auf nur 0,03 % festgelegt. Eine sichere Angabe des Alkaloidgehaltes beim Titrieren mit n/10-Lösungen erscheint nicht möglich, da sich bei den geringen Gewichtsmengen an wirksamer Substanz, die sonst kaum störenden Titrierfehler durch beträchtliche Unterschiede in den errechneten Gehaltswerten bemerkbar machen und damit eine vergleichende Beurteilung verschiedener Tinkturen nicht zulassen. Sogar noch so kleine Titrationsfehler, wie sie bei Verwendung von Feinbüretten auftreten, machen sich erheblich in der Ausrechnung des Alkaloidgehaltes bemerkbar. Die Größe dieser Fehler bei Verwendung von n/10-Lösungen sei an Hand einiger Beispiele aufgezeigt.

Nach dem Verfahren von Schulze gelangt die Gewichtsmenge an Aconitin, die in 20 g Tinctura Aconiti enthalten ist, zur Titration: bei einer Tinktur mit 0,08 % Alkaloid also 0,016 g.

Zur Absättigung dieser 0,016 g Aconitin braucht man dann 0,25 ccm n/10 HCl.

Der im Laufe des Verfahrens hinterbleibende Alkaloidrückstand wird mit 5 ccm n/10 HCl aufgenommen und die nicht verbrauchte HCl, also 4,75 ccm, werden zurücktitriert. Ergibt sich dabei ein Ablese- oder Titrationsfehler von 0,05 ccm, so daß 4,70 ccm zur Rücktitration verbraucht wurden, so ist das Ergebnis nicht mehr 0,08 %, sondern 0,096 % Aconitin. Das entspricht einem Fehler von 20 %.

Dieselben Ueberlegungen rechtfertigen sich bei der Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Tinctura Aconiti nach der Pharm. Helv. V. Diese verlangt einen begrenzten Alkaloidgehalt von 0,045—0,055%, läßt die Alkaloide von 40 g Tinktur titrieren und verbraucht hierzu 0,28 bis 0,34 ccm n/10 Säure.

Bei Berücksichtigung der für Alkaloidtitration üblichen Fehler fallen hier die Werte unter Umständen aus den geforderten Grenzzahlen heraus.

Ganz besonders deutlich wird diese Ungenauigkeit beim Titrieren mit n/10 Lösungen bei der Bestimmung des Alkaloidgehaltes von homöopathischen Urtinkturen, deren Alkaloidwert noch niedriger liegt. Es werden nach dem HAB. mindestenst 0,03 % gefordert und diese Zahl wird, wie sich das auf Grund der durchgeführten Untersuchungen vieler aus dem Handel bezogener und selbst hergestellter Urtinkturen ergab, kaum wesentlich überschritten.

Da es bei den Versuchen über die Beständigkeit der Zubereitungen wichtig war, auch kleinste Veränderungen im Alkaloidgehalt sicher zu ermitteln, mußte ein Verfahren angewendet werden, das entweder genauer wie die drei angegebenen arbeitete, oder das die sich so stark auswirkenden Titrationsfehler durch Benutzung schwächerer Normallösungen verminderte.

Zuerst wurde daher mit n/50 Lösungen titriert, später aber wurden alle Versuche mit n/100 Lösungen fortgeführt und beendet. Bei Verwendung dieser schwächeren Normallösungen werden Titrationsfehler auf $^1/_5$ bzw. $^1/_{10}$ ihres Betrages verkleinert und die Unterschiede in den errechneten Prozentgehalten werden unbedeutend.

Der Verwendung verdünnterer Normallösungen standen auch keine Schwierigkeiten in der Benutzung der vorgeschlagenen Indikatoren entgegen. Der Umschlag des Methylrots von rot nach gelb war bei wässrigen und alkoholischen Lösungen scharf zu erkennen. Voraussetzung für einen scharfen Umschlag war allerdings, daß die zur Titration gelangenden alkoholischen Alkaloidlösungen nicht zu stark gefärbt sind. Stark gelbliche und getrübte Lösungen, wie sie bei der Analyse der Tubera und Tinctura Aconiti nach dem Erg.B. 5 fast immer erhalten wurden, rührten von harzartigen Inhaltsstoffen der Knollen her und störten die genaue Beobachtung des Farbumschlages beträchtlich oder verhinderten ihn gänzlich.

In diesem Fall war eine Bestimmung des Alkaloidgehaltes erst nach Durchführung eines Reinigungsprozesses möglich, worüber Näheres bei der Bestimmung der Tinctura Aconiti (S. 41) ausgeführt wird.

Auf die Ausschaltung äußerer Einflüsse muß bei der Titration mit n/100 Lösungen besonderer Wert gelegt werden:

Die zur Analyse benötigten Gefäße, vornehmlich die zum Aufnehmen der Aetherausschüttelungen und zur Titration benutzten Erlenmeyer, müssen peinlichst sauber, mit dest. Wasser ausgespült und trocken sein.

Auch der Reaktion des im Laboratorium aufstehenden dest. Wassers ist sorgfältigste Aufmerksamkeit zu schenken. Das zum Verdünnen der Titrierlösungen verwendete Wasser mußte daher stets frisch und mindestens zweimal destilliert sein. Eine Außerachtlassung dieser Fehlerquellen hatte zu Beginn der Untersuchungen unliebsame und zuerst unerklärbare Abweichungen in den Titrationswerten zur Folge.

Nachprüfung einiger bisher gebräuchlicher Verfahren und Vorschläge zu ihrer Verbesserung zwecks Anwendung zur Gehaltsbestimmung:

a) von homöopathischen Aconitumzubereitungen.

Um Aconitum-Urtinkturen [1]) vergleichend auf ihren Alkaloidgehalt untersuchen zu können, wurden die bisher vorgeschlagenen Methoden auf ihre Brauchbarkeit dazu geprüft.

1. Das Bestimmungsverfahren des HAB.

Eine Versuchsreihe von je 20 g der Urtinktur wurde genau nach der Vorschrift des HAB. auf ihren Alkaloidgehalt geprüft. Die Ausschüttelungen wurden im Jodkölbchen von 100 ccm ausgeführt, die chloroformische Lösung dann durch einen Wattebausch in einen 300 ccm Erlenmeyer gegossen und anfangs genau nach Vorschrift des HAB. verfahren, indem die Chloroformlösung nicht völlig auf dem Wasserbad abdestilliert wurde. Dem Rückstand von 1—3 ccm

[1]) Die Firma Dr. Willmar Schwabe, Fabrik homöopathischer Spezialpräparate, Leipzig, stellte uns für die Zwecke vorliegender Arbeit größere Mengen Aconitum-Urtinktur zur Verfügung. Der Firma sei auch an dieser Stelle für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen herzlich gedankt.

wurden 5 ccm n/100 HCl zugegeben, dann noch ca. 3 ccm Aqua bidest. hinzugefügt und bis zum Verschwinden des Chloroformgeruchs auf dem Wasserbad erhitzt. Die überschüssige n/100 HCl wurde mit n/100 Lauge zurücktitriert. Als Indikator diente bei den ersten Versuchen der vom HAB. vorgeschlagene Mischindikator, der aus einer Mischung von 2 Teilen 0,2%iger weingeistiger Methylrotlösung und 1 Teil 0,1%iger weingeistiger Methylenblaulösung besteht. Später fand der von den Pharmakopöen zur Alkaloidtitration allgemein benutzte Indikator Methylrot Anwendung, da der Umschlag mit diesem ebenso gut wie mit dem Mischindikator zu sehen war.

Tabelle 1.

Bestimmung von Aconitum-Urtinktur Schwabe. Methode HAB. mittels n/100 HCl.

Präparat	Versuch Nr.	Einwaage g	Verbrauch an n/100 HCl ccm	Alkaloidgehalt in %
∅ A	1	20	1,56	0,050
∅ A	2	20	1,66	0,054
∅ A	3	20	1,96	0,063
∅ A	4	20	1,70	0,055

Die große Verschiedenheit der titrierten Werte hatte ihre Ursache nicht in einer Ungenauigkeit der Titration, sondern mußte in einer Unzulänglichkeit der angewandten Methode liegen.

Nach Angaben im Schrifttum[2]) erschien es möglich, daß bei dem nicht völligen Verdunsten des $CHCl_3$ entweder Spuren des zur Ausschüttelung verwandten NH_3 zurückgehalten wurden, oder daß flüchtige Amine, die in jedem frischen Pflanzenmaterial vorkommen, den verschieden hohen Verbrauch an n/100 HCl bedingten. Wegen der Schwerflüchtigkeit dieser Basen werden je nach der Menge des übrigbleibenden $CHCl_3$ und der Zeitdauer des Erhitzens wechselnde Mengen derselben im $CHCl_3$ gelöst bleiben und nicht überdestillieren.

[2]) Brunner: Schweiz. Ap.Ztg. **1922**, 185.
Gadamer u. Neuhoff: Arch. d. Pharm. **1926**, 521.

Ihre Anwesenheit verursacht dann die stets schwankenden Alkaloidwerte.

Der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wurde durch folgende Abänderung der Bestimmungsvorschrift erbracht:

Die Alkaloidausschüttelung wurde in der gleichen Weise vorgenommen. Die vereinigten chloroformischen Lösungen wurden dann aber abweichend von der HAB.-Methode auf dem Wasserbad bis zur Trockene eingedunstet, der noch warme Kolben umgedreht, um die noch in ihm enthaltenen $CHCl_3$-Dämpfe ausfließen zu lassen; darauf wurden zweimal je 5 ccm $CHCl_3$ zugegeben, auch diese jeweils völlig verdunstet und der Kolben durch Umkehren von den letzten Spuren $CHCl_3$ befreit. Der hinterbleibende Alkaloidrückstand, der einigemale gut ausgeprägte Kristalle zu erkennen gab, meist aber aus einem braunen harzigen Belag am Boden des Erlenmeyers bestand, wurde in 3 ccm Weingeist gelöst und nach Zufügen von 5 ccm n/100 HCl mit n/100 Lauge zurücktitriert. Die jetzt erhaltenen Titrationswerte stimmten gut überein und bewiesen damit, daß bei nicht völligem Verdunsten der $CHCl_3$-Schicht wechselnde Mengen flüchtiger Amine, vielleicht sogar von NH_3 zurückblieben, die einen höheren und unterschiedlichen Gehalt an Alkaloiden vortäuschen.

Tabelle 2.

Bestimmung von Aconitum-Urtinktur Schwabe.
Abgeänderte HAB.-Methode mittels n/100 HCl.

Präparat	Verbrauch Nr.	Einwaage g	Verbrauch an n/100 HCl ccm	Alkaloidgehalt in %
∅ A	1	20	1,44	0,047
∅ A	2	20	1,40	0,045
∅ A	3	20	1,46	0,047
∅ B	1	20	1,12	0,036
∅ B	2	20	1,16	0,037
∅ B	3	20	1,20	0,039
∅ B	4	20	1,12	0,036
∅ B	5	20	1,16	0,037
∅ B	6	20	1,20	0,039

Auf eine andere Fehlerquelle der HAB.-Methode wiesen Kuhn und Schäfer[3]) hin.

Sie konnten zeigen, daß die nach dieser Methode bestimmten Alkaloidwerte in den meisten Fällen zu niedrig gefunden wurden. Sie erklärten dies damit, daß ein Teil der Alkaloide in den nassen, verquollenen Traganthklumpen mechanisch eingeschlossen und auch beim Nachwaschen mit $CHCl_3$ nicht erfaßt wird. Sie schlugen deshalb vor, die Alkaloidbestimmung mit einem aliquoten Teil der Chloroformlösung vorzunehmen und erhielten dabei höhere Alkaloidwerte.

Dieser Aenderungsvorschlag stellt zweifellos schon eine Verbesserung der Originalvorschrift des HAB. dar, aber der grundsätzliche Fehler der dort angegebenen Bestimmungsmethode, der die schwankenden Werte bedingt, wird dadurch nicht beseitigt.

Dieser Befund von Kuhn und Schäfer bestätigt unsere Versuchsergebnisse, in denen wir feststellen (siehe Tab. 5, S. 35), daß die nach der oben vorgeschlagenen, abgeänderten HAB.-Methode erhaltenen Alkaloidwerte etwas tiefer lagen als diejenigen, die sich vergleichsweise nach anderen Verfahren ergaben.

Es wird deshalb vorgeschlagen, die beiden Verbesserungen des Untersuchungsverfahrens, sowohl die Bestimmung des Alkaloids in einem aliquoten Teil als auch die als notwendig erkannte, völlige Verdunstung des $CHCl_3$ bei der Ausführung der Aconitinbestimmung vereint anzuwenden.

2. Das Bestimmungsverfahren nach Schulze.

Anschließend wurde die von Schulze zur Bestimmung der Alkaloide in der Tinctura Aconiti angegebene Methode geprüft, ob sich dieselbe zur Durchführung der Alkaloidbestimmung in der Urtinktur eignet.

Zur Ausschüttelung des Alkaloids wird hier Aether benutzt und ein aliquoter Teil des alkaloidhaltigen Aethers zur Titration herangezogen.

---

[3]) Kuhn u. Schäfer: Ap.-Ztg. **1938**, 968.

Die Ausschüttelungen des Alkaloids wurden in 100 ccm-Jodkölbchen vorgenommen. Nach Verkleistern der wässrigen Schicht mit Traganth wurden 20 g der Ausschüttelung abgegossen und diese in Abänderung der Originalvorschrift von Schulze auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht, um auch hier eventuell vorhandene flüchtige organische Basen völlig zu vertreiben. Der noch warme Kolben wurde umgedreht, um die Aetherdämpfe ausfließen zu lassen. Der Rückstand wurde in der üblichen Weise in 3 ccm Weingeist gelöst, 5 ccm n/100 HCl zugegeben und mit n/100 Lauge zurücktitriert. Die Titrationswerte zeigten gute Uebereinstimmung:

Tabelle 3.

Bestimmung von Aconitum-Urtinktur Schwabe
Methode Schulze, abgeändert, mittels n/100 HCl.

Präparat	Versuch Nr.	Einwaage g	davon titriert g	Verbrauch an n/100 HCl ccm	Alkaloidgehalt in %
∅ B	1	25	20	1,24	0,040
∅ B	2	25	20	1,30	0,042
∅ B	3	25	20	1,24	0,040
∅ B	4	25	20	1,22	0,039

3. Das Bestimmungsverfahren nach der Pharm. Helv. V.

In derselben Weise wurde die Eignung der in der Pharm. Helv. V gegebenen Vorschrift zur Alkaloidbestimmung in der Urtinktur untersucht.

Die Vorschrift unterscheidet sich von der vorigen nach Schulze dadurch, daß nach dem halbstündigen Ausschütteln der vom Alkohol befreiten Urtinktur mit Aether, die wässrige Phase nicht verkleistert, sondern die überstehende ätherische Schicht einfach abgegossen wird.

Anschließend wird der Aether auf dem Wasserbade völlig verjagt, der Rückstand zweimal mit je 5 ccm Aether aufgenommen und auch dieser wieder völlig verjagt. Dann wird in einigen ccm Weingeist

aufgenommen, 5 ccm n/100 HCl vorgelegt und zurücktitriert. Die hierbei erhaltenen Werte sind in Tabelle 4 niedergelegt.

Tabelle 4.

Bestimmung von Aconit-Urtinktur Schwabe
Methode Pharm. Helv. V mittels n/100 HCl.

Präparat	Versuch Nr.	Einwaage g	davon titriert g	Verbrauch an n/100 HCl ccm	Alkaloidgehalt in %
∅ B	1	25	20	1,44	0,046
∅ B	2	25	20	1,40	0,045
∅ B	3	25	20	1,38	0,044
∅ B	4	25	20	1,48	0,048

Es ergab sich gute Uebereinstimmung im Aconitingehalt. Auffällig war es allerdings, daß der ermittelte Alkaloidwert bei dieser Methode etwas höher lag als bei dem Verfahren nach Schulze. Die Erklärung für diese Abweichung mag darin zu suchen sein, daß bei dem Verfahren nach Schulze 20 g wasserfreier Aether (durch die Verkleisterung mit Traganth) abgegossen waren und zur Bestimmung gelangen, während bei der Schweizer Arzneibuch-Methode 20 g der Aetherausschüttelung abgegossen werden, ohne vorher entwässert zu sein. Der Aether ist in letzterem Fall zweifellos wasserhaltig und daher können hier beim Abgießen von genauen 20 g Aether nicht dieselben Ergebnisse erreicht werden wie bei dem Schulze'schen Verfahren. Man sollte demzufolge eigentlich einen niedrigeren Alkaloidwert finden. Warum also bei dieser Arbeitsweise gerade mehr n/100 HCl verbraucht wird, hat bis jetzt noch nicht geklärt werden können. Es ist dies aber für diese Untersuchungen und für Alkaloidbestimmungen im allgemeinen belanglos, da es sich in jedem Fall um Konventionsmethoden handelt, die niemals den tatsächlich vorhandenen Alkaloidgehalt der untersuchten Probe oder Zubereitung anzeigen, sondern beim Arbeiten unter genau festgelegten Bedingungen gleichmäßige und sichere Vergleichswerte liefern.

Die verschiedenen Methoden zeigen im Vergleich miteinander geringe Abweichungen (siehe Tab. 5), die in ihren Ursachen noch nicht völlig geklärt sind.

Tabelle 5.

Vergleich der Alkaloiddurchschnittswerte, die nach den einzelnen Bestimmungsverfahren erhalten wurden.

Präparat: Aconitum-Urtinktur B.

Methode	Verbrauch an n 100 HCl ccm	Alkaloidgehalt in %
HAB. abgeändert	1,16	0,037
Schulze „	1,24	0,040
Pharm. Helv. V.	1,42	0,046

Zur sicheren Entscheidung der Frage, ob bei den drei angewandten Methoden die Alkaloide quantitativ aus ihren Zubereitungen ausgeschüttelt wurden, habe ich reine wässrige Aconitinlösungen nach denselben Verfahren untersucht. Dabei wurde so vorgegangen, daß eine genau gewogene Menge Aconitum pur. crist. in einem Meßkolben von 200 ccm in 20 ccm n/10 HCl gelöst wurde, dann mit Wasser zur Marke aufgefüllt und in je 5 ccm dieser Lösung das Aconitin nach einer der drei oben beschriebenen Verfahren bestimmt wurde.

Dabei zeigte sich, daß die zur Untersuchung verwandte Menge des Alkaloids wiedergefunden wurde und dieselben Abweichungen in den Titrationswerten auftraten, wie sie bei der Untersuchung der Urtinkturen beobachtet wurden.

Jede der drei Methoden für sich betrachtet liefert gute übereinstimmende Ergebnisse. Auf Grund der bei zahlreihen Untersuchungen gemachten Erfahrungen scheint die Schulze'sche Methode in der angegebenen, zweckmäßig verbesserten Ausführung zur Gehaltsbestimmung der Alkaloide in Urtinkturen von Aconitum Napellus am geeignetsten zu sein.

b) von Tinctura Aconiti.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sollte die Untersuchung auch einen Beitrag zur Klärung der Frage bringen, ob für Aconitum Napellus die Verwendung der Droge oder der frischen Pflanzenteile vorteilhafter ist. Die Bestimmung des Alkaloidgehaltes mußte also auch in den Zubereitungen der Droge durchgeführt werden. Als wichtigste Zubereitung kommt die Tinktur in Frage. Die von Schulze vorgeschlagene Methode und das Verfahren des Schweizer Arzneibuches beziehen sich ausdrücklich auf die Tinktur. Es war daher zu erwarten, daß sich bei der praktischen Durchprüfung der Tinkturen keine Schwierigkeiten ergeben würden. Es zeigte sich jedoch, daß die drei vorher besprochenen Verfahren, die sich bei der Bestimmung der Zubereitungen aus Frischpflanzen mehr oder minder gut bewährt hatten, bei der Tinctura Aconiti nicht ohne weiteres durchführbar waren.

Nachstehend wird zunächst zusammenfassend über die Störungen berichtet, die dann später bei den einzelnen Arbeitsgängen gesonderte Behandlung finden:

Die ätherischen Ausschüttelungen wurden nicht klar, sondern blieben durch Anwesenheit von ungelösten, sehr fein verteilten Stoffen deutlich getrübt. Die Trübung verschwand auch nicht, wenn vor der Weiterverarbeitung 24 Stunden zum Absetzen stehen gelassen oder mit Traganth verklebt wurde.

Nun ist schon von Gadamer und Neuhoff[1]) anläßlich ihrer gründlichen Untersuchungen über die quantitativen Methoden der Alkaloidbestimmung in Drogen, Extrakten und Tinkturen darauf hingewiesen und als unbedingtes Erfordernis bezeichnet worden, daß die Aether- bzw. $CHCl_3$-Ausschüttelungen vor der Ausführung der Destillation völlig klar sein müssen, da sonst die Schwebestoffe besonders hartnäckig NH_3 und flüchtige Amine festhalten und so bei der Titration oft erhebliche Ueberwerte ergeben.

Eine weitere unangenehme Folge der Anwesenheit dieser Trübstoffe war, daß nach dem Verdunsten des organischen Lösungs-

[1]) Gadamer u. Neuhoff: Arch. d. Pharm. **1926**, 521.

mittels ein Rückstand hinterblieb, der in wenigen ccm Weingeist und 5 ccm n/100 HCl aufgenommen, überhaupt nicht ganz in Lösung ging oder eine gelbgefärbte, trübe Titrierflüssigkeit ergab, in der auch bei Anwendung von Mischindikatoren nur ein undeutlicher Farbumschlag erzielt werden konnte. Die erhaltenen Werte schwankten demzufolge in weiten Grenzen und erlaubten keine sichere Aussage über den Gehalt der Zubereitungen.

Eine ähnliche Beobachtung hat auch schon Gstirner[2]) bei der Untersuchung von Tubera Aconiti nach der Vorschrift des Erg.B. 5 gemacht. Er gibt zur Vermeidung dieses Uebelstandes eine Vorschrift zur Reinigung der Aetherausschüttelung an. Das Verfahren ist in seiner Ausführung aber unpraktisch und zeitraubend und folgt im Prinzip der Reinigungsmethode, wie sie im DAB. 5 zur Klärung der Alkaloidlösungen von störenden Begleitstoffen angegeben war. Die hierbei entstehenden Fehler können größer werden als die durch die Unsicherheit des Umschlages verursachten, weil bei den vielen vorgeschriebenen Ausschüttelungen bedenkliche Alkaloidverluste nicht mit Sicherheit zu vermeiden sind. Außerdem entstehen beim Ausschütteln mit $CHCl_3$ schwer trennbare Emulsionen, die die Ausführung der Analyse zeitlich sehr verlängern.

Um dem Einwand zu begegnen, daß das Auftreten der Trübung durch die Verwendung einer besonders fett- und harzreichen Droge bei der Herstellung der Tinktur bedingt war, wurden mehrere aus dem Handel bezogene und selbst hergestellte Tinkturen geprüft. Bei allen Tinkturen trat aber derselbe Mißstand auf. Die Aetherausschüttelungen waren stark getrübt und die Indikatorumschläge schlecht zu erkennen, so daß man volle Berechtigung zu der Annahme hat, daß diese Schwierigkeit bei jeder zur Untersuchung gelangenden Tinktur auftritt.

Auftreten der einzelnen Störungen im Gang der Untersuchungen.

Führt man die quanitative Gehaltsbestimmung nach der von Schulze angegebenen Methode aus, so erhält man eine stark getrübte Aetherausschüttelung. Verjagt man den Aether auf dem

[2]) Gstirner: Pharm. Zentral-H. **1932**, 465.

Wasserbad, so hinterbleibt ein harziger brauner Rückstand, der sich nach Zufügen von einigen ccm Alkohol — 5 ccm n 100 HCl unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad nur schwer löst, leichter bei Zugabe von etwas Aether, den man hinterher wieder völlig verjagt. Die erhaltene Lösung ist gelblich und getrübt. Der Umschlag des Indikators ist beim Titrieren nicht eindeutig und scharf zu erkennen, eine genaue Bestimmung des Aconitingehaltes daher unmöglich. Ebenso liegen die Verhältnisse, wenn man nach der Methode der Pharm. Helv. V arbeitet, wobei die ebenfalls trübe, ätherische Schicht abgegossen wird, ohne vorher die wässrige Phase mit Traganth zu verkleben.

Die nach der Vorschrift der Pharm. Helv. V beim Ausschütteln mit Aether hinterbleibende wässrige alkalische Flüssigkeit wurde in einen kleinen Scheidetrichter übergeführt und hierin von den Resten des Aethers getrennt. Die wässrige Flüssigkeit wurde dann erneut mehrmals mit Aether ausgeschüttelt; die zusammengegebenen Aetherausschüttelungen filtriert, auf dem Wasserbad der Aether verjagt und der Rückstand in stark verdünnter HCl aufgelöst. Die salzsaure Lösung wurde mit Mayers Reagens auf Alkaloide geprüft. Es trat keine Veränderung ein, es waren also in der wässrigen Flüssigkeit Alkaloide nicht mehr nachweisbar, womit der Beweis der quantitativen Ausschüttelung erbracht war.

Nach den schlechten Ergebnissen dieser beiden Methoden wurde versucht, das im HAB. angegebene Bestimmungsverfahren für Aconitum-Urtinktur auf die Tinctura Aconiti anzuwenden. Dabei entstanden beim Ausschütteln mit $CHCl_3$ Emulsionen, die sich auch bei längerem Stehen nicht trennten. Ein Ausschütteln mit Traganth nützte nichts; die chloroformischen Lösungen blieben auch danach milchig getrübt.

Dies führte dazu, eine Methode auszuarbeiten, die die starke Emulsionsbildung erheblich herabsetzt. Von der Annahme ausgehend, daß bei der Tinkturenbereitung durch den Spiritus dilutus aus den Tubera Aconiti fett- und harzartige Körper herausgelöst werden, die beim Schütteln mit Chloroform in alkalischer Lösung die Emulsionsbildung begünstigen, habe ich daher Versuche unternommen, diese emulsionsbildenden Stoffe v o r der Ausschüttelung mit Chloro-

form aus der Tinktur zu entfernen. Dies geschah am besten, wenn man die vom Alkohol befreite Tinktur vor dem Alkalisieren mit NH_3 einige Male sauer mit Aether ausschüttelte und auf diese Weise Fette und Harz entfernte. Die genaue, abgeänderte Vorschrift lautet:

20 g Tinktur werden in einem Jodkölbchen im siedenden Wasserbad auf ca. 3 g eingedampft, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt.

Anmerkung:

Die saure Aetherausschüttelung wurde auf etwaigen Gehalt an Alkaloiden geprüft, da in der Literatur[3]) angegeben ist, daß sich Aconitin aus angesäuerten Aconitinsalzlösungen in geringer Menge ausschütteln läßt. Dies würde einen erheblichen Fehler in der Gehaltsbestimmung mit sich bringen.

Der Aether wurde daher vollständig abdestilliert, der hinterbliebene Rückstand in verdünnter HCl aufgenommen und mit Mayers Reagens geprüft. Ergebnis: Keine Alkaloidreaktion! Die saure Ausschüttelung war also alkaloidfrei.

Nach Trennung der Schichten, die sehr schnell erfolgt, gießt man den Aether so vollständig wie möglich ab und wiederholt die Ausschüttelung mit demselben Quantum Aether und gießt denselben wiederum möglichst vollständig ab. Die wässrige Flüssigkeit befreit man auf dem Wasserbad von den letzten Anteilen des Aethers. Dann läßt man erkalten, macht mit NH_3 alkalisch und schüttelt mit ca. 40 g Chloroform 3 Minuten lang aus.

Es entsteht jetzt keine schwer trennbare Emulsion beim Schütteln mit Chloroform, da die Fette und Harze vorher durch das Ausschütteln mit Aether entfernt sind. Nach dem Verkleben der wässrigen Schicht mit 1 g Traganth scheidet sich das Chloroform fast klar ab. Man gießt es durch ein Wattebäuschchen und wiederholt die Ausschüttelung zweimal mit je ca. 20 g Chloroform. Die vereinigten Chloroformausschüttelungen werden im Wasserbad eingedunstet. Es hinterbleibt ein dunkelbrauner harziger Rückstand, der in Alkohol aufgenommen wird, worin er sich leicht löst. Der braunen klaren

[3]) Kippenberger: Ztschr. f. anal. Chem. **39**, 290 (1900).

Lösung werden 5 ccm n/100 HCl zugegeben und mit n/100 Lauge zurücktitriert.

Schwierigkeiten ergaben sich bei der Erkennung der Umschlagspunkte des Indikators. Die Farbumschläge waren fließend und nicht sicher erkennbar. Trotz der Abänderung ist also eine Gehaltsbestimmung der Tinctura Aconiti auf diesem Wege nicht durchführbar.

Die bisherigen Versuche ergaben keine Möglichkeit, den Alkaloidgehalt von Tinctura Aconiti maßanalytisch zu bestimmen. Die durchgeprüften und teilweise sogar verbesserten Verfahren scheiterten alle an der Nichterkennbarkeit des Endpunktes der Titration.

Wenn die Versuche zur Auffindung eines maßanalytischen Verfahrens zu einem Erfolg führen sollten, schien es notwendig, diese störenden Begleitstoffe aus der Titrierflüssigkeit zu beseitigen, entweder durch Reinigung der durch sie getrübten ätherischen Lösungen oder durch Entfernung dieser Stoffe schon v o r dem alkalischen Ausschütteln mit Aether. Eine dritte Möglichkeit wäre, schon bei der Herstellung der Tinktur auf eine weitgehende Fernhaltung der störenden Begleitstoffe Bedacht zu nehmen. Alle drei Wege wurden versucht.

1. Klärung der ätherischen Ausschüttelungen

a) durch Schütteln mit Talkum und Wasser,

b) in Anlehnung an die Reinigungsmethode des DAB. 5.

a) Es wird von 25 g Tinktur ausgegangen. Beim Ausschütteln der vom Alkohol befreiten und ammoniakalisch gemachten Tinktur mit 25 g Aether tritt eine starke Trübung desselben auf, die auch nach dem Verkleben der wässrigen Schicht mit Traganth bestehen bleibt. Der trübe Aether wird möglichst vollständig in einen kleinen Scheidetrichter abgegossen, 1 g Talkum hinzugegeben und nach 3 Minuten langem Schütteln einige ccm Wasser, worauf wieder 3 Minuten geschüttelt wird. Man läßt zweckmäßig über Nacht zum Absetzen stehen. Die ätherische Schicht ist auch dann noch nicht ganz klar. Die wässrige Schicht wird dann abgelassen und die ätheri-

sche Ausschüttelung gut bedeckt durch ein trockenes Filter gegossen. 20 g des Filtrates werden in einen Erlenmeyer eingewogen und $^2/_3$ des Aethers auf dem Wasserbad verjagt. Der Rest wird in einen Scheidetrichter übergeführt, das Kölbchen gut mit Aether nachgespült und zuerst mit 5 ccm n/100 HCl und 5 ccm Wasser, dann mit zweimal 5 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen sauren Lösungen werden zurücktitriert. Der Umschlag ist gut zu erkennen.

b) Einwaage und Arbeitsgang bis zum Ausschütteln mit Aether und Verkleben mit Traganth wie bei a). Dann gießt man 20 g der trüben Aetherschicht in einen Scheidetrichter und schüttelt den Aether mit 10, 5, 5 ccm ca. 1%iger HCl aus. Die Schichtentrennung erfolgt verhältnismäßig leicht. Die vereinigten wässrigen sauren Anteile schüttelt man nach dem Alkalisieren mit NH_3 mit 10, 5, 5 ccm Aether aus bzw. so lange, bis sie alkaloidfrei sind. In zahlreichen Versuchen erwies sich eine dreimalige Ausschüttelung als ausreichend. Die Trennung der Schichten erfolgt hierbei sofort.

Die vereinigten Aetherausschüttelungen werden durch Watte gegossen und auf dem Wasserbad völlig verdunstet. Es hinterbleibt ein fast farbloser, firnisartiger Rückstand, in dem man weiße Kristallkrusten sehen kann. Man nimmt in 1 ccm Weingeist auf und legt 5 ccm n/100 HCl vor. Titrierflüssigkeit fast farblos, Umschlag gut zu sehen.

Die beiden Reinigungsverfahren sind in ihrer Ausführung kompliziert und geben nur bei sorgfältigster Arbeitsweise einwandfreie und übereinstimmende Werte. Wegen der vielen vorgeschriebenen und notwendigen Ausschüttelungen beansprucht die Durchführung einer Analyse sehr viel Zeit, so daß diese Verfahren bei Reihenuntersuchungen nicht angewandt werden können.

2. *Entfernung der störenden Begleitstoffe vor der alkalischen Aetherausschüttelung.*

Methodik: 25 g Tinktur werden in einem Jodkölbchen, wie üblich, im Wasserbad vom Alkohol befreit. Man säuert hierbei zweckmäßig schon mit 1—2 ccm verd. Schwefelsäure an, um da-

durch die Abscheidung von fett- und harzartigen Körpern zu bewirken. Nach dem Erkalten schüttelt man die restliche saure Flüssigkeit zweimal mit je 15—20 ccm Aether aus und gießt nach völligem Absetzen die auffälligerweise jetzt klare Aetherschicht vorsichtig so weit als möglich ab.[1]) Zur völligen Vertreibung des Aethers erwärmt man den Kolben kurze Zeit im Wasserbad, läßt abkühlen und wägt 25 g Aether hinzu. Nachdem man einmal tüchtig durchgeschüttelt hat, macht man die Flüssigkeit mit NH_3 alkalisch und schüttelt einige Minuten kräftig durch. Nach Verkleistern der wässrigen Schicht mit Traganth werden 20 g der Ausschüttelung abgegossen und diese auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht, um evtl. vorhandene flüchtige organische Basen völlig zu vertreiben. Man nimmt noch zweimal mit je 5 ccm Aether auf und verdampft auch diesen jeweils vollständig. Der Rückstand wird in der üblichen Weise in 3 ccm Weingeist aufgenommen, 5 ccm n/100 HCl zugegeben und mit n/100 Lauge zurücktitriert. Die Titrierflüssigkeit ist jetzt hellgelb gefärbt und der Indikatorumschlag bei der Titration gut zu erkennen. Man erhält beim Arbeiten nach dieser Methode gut übereinstimmende Werte.

Diese in ihrer Wirkung günstige Reinigungsmethode läßt sich in kurzer Zeit durchführen, erscheint also dem zuerst erprobten Wege überlegen. Wenn in den nachfolgenden Versuchen bei Gehaltsbestimmungen von Aconitumzubereitungen sich eine Reinigung als notwendig erwies, fand das soeben beschriebene Verfahren Anwendung.

In folgender Tabelle (Tab. 6, Seite 43) sind Analysenwerte angegeben, die nach dieser Methode gefunden wurden. Ein Vergleich mit den Ergebnissen nach anderen Verfahren zeigt die deutliche Ueberlegenheit der ausgearbeiteten Methode bezüglich Genauigkeit der erhaltenen Werte.

---

[1]) Der Aether (vgl. Anmerkg. auf Seite 39) wurde auch hier mit stets negativem Erfolge auf etwaigen Alkaloidgehalt mit Mayers Reagens geprüft, so daß die Behauptung Kippenbergers (loc. cit.) somit als falsch angesehen werden kann.

Tabelle 6.

Vergleich der Untersuchungsergebnisse zweier Aconittinkturen, nach verschiedenen Verfahren geprüft.

unters. Tinktur	Bestimmungsmethode	Verbrauch an n/100 HCl in ccm	Alkaloidgehalt in %	Bemerkungen
A	nach Schulze, abgeändert, ohne Vorreinigung 1. Analyse	0,64	0,021	Indikatorumschlag sehr schwer zu erkennen
A	nach Schulze, abgeändert, ohne Vorreinigung 2. Analyse	2,14	0,069	
A	verbesserte Methode mit Vorreinigung: 2 mal sauer ausgeschüttelt 1. Analyse	1,76	0,057	
A	verbesserte Methode mit Vorreinigung: 2 mal sauer ausgeschüttelt 2. Analyse	1,72	0,056	Umschlag gut zu erkennen
A	verbesserte Methode mit Vorreinigung: 2 mal sauer ausgeschüttelt 3. Analyse	1,74	0,056	
B	nach Schulze, abgeändert, ohne Vorreinigung 1. Analyse	1,56	0,050	Umschläge fließend, schlecht zu erkennen
B	nach Schulze, abgeändert, ohne Vorreinigung 2. Analyse	2,08	0,067	
B	Verbesserte Methode mit Vorreinigung	1,92	0,062	Umschlag gut zu erkennen
B	Pharm. Helv. V mit Vorreinigung wie oben	1,88	0,061	

3. Fernhaltung der störenden Begleitstoffe bei der Herstellung der Tinkturen.

Die Möglichkeit der sicheren und störungsfreien Ausführung der Alkaloidbestimmung in der Tinctura Aconiti unter den angegebenen Bedingungen bestätigt die Annahme, daß bei der Herstellung der Eisenhut-Tinktur durch den Spiritus dilutus fett- und harzartige Körper aus den Knollen herausgelöst werden, die die Ausführung einer Alkaloidbestimmung in der üblichen Weise durch ihre Anwesenheit stören. Ein weiterer Beweis zur Stützung dieser Annahme liegt darin, daß die Urtinkturen von Aconitum, die aus dem Frischpflanzenpreßsaft hergestellt werden, keine Emulsionsbildung oder Trübung zeigen, da in sie bei der Herstellung keine solche störenden Stoffe hineingelangen.

Auf Grund dieser Ueberlegungen schien es prüfenswert, Tinkturen herzustellen, die ohne Minderung ihrer Wirksamkeit, gemessen am Alkaloidgehalt, im Herstellungsgang die störenden Begleitstoffe nicht aufnehmen.

Die einfachste Möglichkeit hierzu ist die Verwendung möglichst verdünnter Alkohole zur Extraktion der Drogen.

Gleichzeitig würde damit ein Beitrag zu den Bestrebungen geliefert werden, alkoholhaltige Zubereitungen ohne Minderung ihres Wirkungswertes und ihrer Haltbarkeit mit schwächerem Weingeist herzustellen, als in den offizinellen Vorschriften bisher angegeben, um damit bei ihrer Herstellung ganz allgemein Alkohol einsparen zu können.

Es wurden folgende Tinkturensätze aus Tubera Aconiti gemacht, wobei bei allen Versuchen dieselbe Droge Anwendung fand.

Ansatz 1 (Vergleichstinktur!):

Herstellung einer Tinctura Aconiti (1:10) genau nach Vorschrift des Erg.B. 5 mit 70%igem Spiritus.

Mazerationsdauer: 12 Tage.

Ansatz 2:

Herstellung einer Tinctura Aconiti durch Mazeration (1:10) mit 30%igem Spiritus.

Mazerationsdauer: 70 Tage.[1])

Ansatz 3:

Herstellung eines alkoholischen Auszugs von Tubera Aconiti auf folgende Weise:

10 g Tubera Aconiti plv.gr. wurden 4 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbad mit 100 g 30 Vol.%igem Alkohol ausgezogen und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Morgen wurde abgeseiht und filtriert. Die Filtration ging sehr langsam vonstatten. Man wählt daher zweckmäßig den Trichter so groß, daß man die ganze zu filtrierende Flüssigkeit hineinbringt und über Nacht durchlaufen läßt. Filtrat: klar, trübte sich aber nach einigen Tagen.

Ansatz 4:

Herstellung eines alkoholischen Auszuges von Tubera Aconiti auf folgende Weise:

10 g Tubera Aconiti plv.gr. wurden 8 Stunden im Wasserbad am Rückflußkühler mit 50 g Wasser erhitzt. Danach wurde abgeseiht und der durchgelaufenen Flüssigkeit so viel Wasser und Alkohol hinzugegeben, daß das Gesamtgewicht 100 g und die Alkoholkonzentration 30 Vol.% betrug. Es wurde über Nacht zum Absitzen stehen gelassen. Das Filtrieren beanspruchte 24 Stunden Zeit. Das Filtrat war trübe und schleimartig.

Die auf diese Weise hergestellten Tinkturen wurden nun vergleichend (siehe Tabelle 7, Seite 46) auf ihren Alkaloidgehalt geprüft. Die Tinktur nach Ansatz 1 wurde nach dem von mir ausgearbeiteten verbesserten Verfahren mit Vorreinigung (Seite 41/42) untersucht, die anderen drei nach demselben Verfahren, jedoch ohne Vorreinigung, da sie nicht notwendig war. Wichtig und beweisend für die Abwesenheit fett- und harzartiger Stoffe in den nach den An-

[1]) Es wurde in diesem Fall eine längere Mazerationsdauer gewählt, um sicherzustellen, daß auch bei einer ungewöhnlich langen Mazeration keine störenden Fett- und Harzstoffe aus der Droge herausgelöst werden.

sätzen 2 bis 4 bereiteten Tinktur war, daß der zum Ausschütteln verwendete Aether klar blieb und auch nach dem Traganthzusatz nicht getrübt wurde. Die Titrierflüssigkeit war geblich gefärbt, der Umschlag des Indikators gut zu erkennen und damit die quantitative Alkaloidbestimmung sicher durchführbar.

Tabelle 7.

Vergleichende Untersuchung von Aconittinkturen nach verschiedener Methodik mit 30%igem und 70%igem Spiritus hergestellt.

Tinktur nach	Herstellungsmethode	Mazerationsdauer	Untersuchungsmethode	Verbrauch an n/100 HCl ccm	Alkaloidgehalt in %	Bemerkungen
Ansatz 1	Erg. B. 5 genau	12 Tage	Verbesserte Methode (S. 41) mit Vorreinigung	1,74	0,056	Umschlag gut erkennbar
Ansatz 2	Mazeration mit 30%igem Spiritus	70 Tage	verbesserte Methode ohne Vorreinigung	1,70	0,055	Umschlag gut erkennbar, Tkt. setzt ab, muß immer wieder filtriert werden
Ansatz 3	siehe Text (S 45)	—	wie bei Ansatz 2	1,70	0,055	Umschlag gut erkennbar, trübt nach
Ansatz 4	siehe Text (S. 45)	—	wie bei Ansatz 2	1,83	0,059	Tinktur trübe

Es zeigte sich ferner, daß der Alkaloidgehalt der mit 30%igem Alkohol hergestellten Ansätze mit dem der nach Vorschrift des Erg.B. 5 bereiteten Tinktur übereinstimmte.

Dies waren zwei Feststellungen, die die Bereitung der Tinkturen mit 30%igem Spiritus sehr erwünscht erscheinen ließen. Trotzdem ist es jedoch nicht anzuraten, die Herstellung der Tinctura Aconiti künftig mit 30%igem Spiritus vorzunehmen, weil bei seiner Verwendung — wie es die Beobachtung der hergestellten Tinkturen beim Aufbewahren lehrte — zuviel Schleimstoffe in die Tinktur übergehen, die eine immer wiederkehrende Nachtrübung der fertigen Tinktur bedingen.

Eine Herstellung der Tinctura Aconiti mit 30%igem Alkohol muß deshalb abgelehnt werden.

Die zur Frage der Gehaltsbestimmung von Tinctura Aconiti durchgeführten Untersuchungen hatten auf Grund der mitgeteilten Werte das Ergebnis, daß die bisher vorgeschlagenen Methoden nicht genügen. Sie bedürfen verschiedener nicht unwesentlicher Abänderungen, um reproduzierbare Werte zu liefern.

Als eine zweckmäßige Methode stellte sich die Entfernung von Harzen und anderen störenden Begleitstoffen aus den Tinkturen vor Durchführung der eigentlichen Gehaltsbestimmung heraus, wie sie auf Seite 41 angegeben ist.

2. Die Herstellung galenischer Zubereitungen aus Frischpflanzen von Aconitum Napellus und ihre chemisch-analytische Untersuchung.

Erörterung über das im HAB. § 1 niedergelegte Herstellungsverfahren für Essenzen und Untersuchungen über den Alkaloidgehalt der einzelnen Pflanzenorgane.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen beschäftigten sich hauptsächlich mit der quantitativen Bestimmung der Wirkstoffe und der Ausarbeitung von dafür geeigneten Verfahren.

Im folgenden Teil der Arbeit werden Versuche zur wirtschaftlichen und zweckmäßigen Herstellung von Urtinkturen aus Aconitum Napellus durchgeführt und Vorschläge zu der als notwendig erkannten Abänderung der heute üblichen Methoden gemacht. Auf eine möglichst vollständige Erschöpfung des angewandten Pflanzenmaterials und Haltbarkeit der gewonnenen Zubereitungen wurde dabei besonderer Wert gelegt.

Die Herstellung der offizinellen Urtinkturen aus frischen Pflanzen oder Teilen derselben (auch Essenzen genannt!) geschieht seit der am 1. Oktober 1934 erfolgten amtlichen Anerkennung des Schwabeschen Arzneibuches, 2. Aufl., einheitlich in ganz Deutschland nach drei verschiedenen Bereitungsweisen. Die Vorschriften dazu sind in

den §§ 1—3 der homöopathischen Pharmakopöe niedergelegt und bestimmen folgendes:

1. Pflanzen, die weder Harz, ätherische Oele noch Kampferarten enthalten und deren zerkleinerte Massen beim Pressen 60 % Saft und mehr ergeben, werden zur Essenz nach § 1 verarbeitet, indem die zu einem feinen Brei zerstampften Pflanzen stark ausgepreßt und der abfließende Preßsaft mit dem gleichen Gewichtsteil 90%igen Alkohol versetzt wird. Nach einiger Zeit wird filtriert.

   Dem ausgepreßten Pflanzenmaterial wird keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt.

2. Bei Pflanzen, die Harze, ätherisches Oel oder Kampferarten enthalten, ebenso bei denjenigen, die trotz hohen Saftgehalts infolge der schleimigen Beschaffenheit des letzteren beim Pressen weniger als 60 % Saft abgeben, findet die Bereitung der Essenzen nach § 2 oder 3 durch Mazeration der zerkleinerten Pflanzenteile mit 90%igem Alkohol statt.

   Zur Berechnung der dazu erforderlichen Menge Spiritus ist die vorherige Ausführung einer Saftgehaltsbestimmung notwendig.

Die Herstellung des gewählten Untersuchungsobjektes, der Urtinktur von Aconitum Napellus, geschieht nach § 1 des HAB.

Die dort angegebene Methode, die also lediglich den durch starken Druck aus der frischen Pflanze erhaltenen Saft zur Herstellung der Urtinkturen verwenden läßt, ist bereits vielfach in der Literatur kritisiert und als grundsätzlich ungenügend für die Gewinnung wirksamer Zubereitungen bezeichnet worden. Eine Abänderung wurde schon Ende des vorigen Jahrhunderts von Kittel[1]) vorgeschlagen, als man fand, daß die auf diese Weise bereiteten Essenzen nicht in denkbar vollkommenem Maße die Bestandteile der verwendeten frischen Pflanzen und somit auch deren Wirksamkeit enthielten.

In neuerer Zeit sind diesbezüglich Abänderungsvorschläge von Kuhn und Schäfer[2]) gemacht worden, auf die im einzelnen weiter unten zurückgekommen wird.

[1]) Kittel, Pharm. Ztg. **1897**, 732.
[2]) Kuhn u. Schäfer, Apoth.-Ztg. **1935**, 169.

Es erschien notwendig, die Brauchbarkeit des § 1 auch bei Aconitum Napellus einer eingehenden Nachprüfung zu unterziehen. Zu diesem Zwecke wurden Urtinkturen genau nach Vorschrift des § 1 hergestellt. Die anfallenden Preßkuchen wurden nicht verworfen, sondern zum Nachweis der in ihnen noch enthaltenen Wirkstoffmengen weiterverarbeitet.

In vorliegender Untersuchungsreihe wurden die frischen Pflanzen außerdem nach einzelnen Organen getrennt aufgearbeitet, um nebenbei gleichzeitig die Frage zu klären, in welchen Teilen der Pflanze sich der größte Alkaloidvorrat befindet. Der Arbeitsgang war im einzelnen der folgende:

Die frisch geernteten Aconitpflanzen (Ernte zur Zeit der beginnenden Blüte, 10. Juli 1939, Standort: am Waldfriedhof München) wurden gesäubert und die einzelnen Pflanzenorgane für sich getrennt zerkleinert, durch einen Fleischwolf gedreht und dabei zu einem Brei zerquetscht. Dieser wurde in einer entsprechend großen Handpresse stark ausgepreßt und dabei jeweils ein Anteil Preßsaft und ein Anteil Preßkuchen gewonnen.

Ein Ueberblick über die jeweils aus den einzelnen Pflanzenteilen erhaltenen Ausbeuten an Preßsaft und Preßkuchen ist in folgender Zusammenstellung gegeben.

Tabelle 8:

Preßsaft- und Preßkuchenausbeute der einzelnen Pflanzenteile.

Menge der verarbeiteten Pflanzenteile	Preßsaftausbeute		Preßkuchenausbeute		Verlust
	g	%	g	%	%
320 g Tochterknollen mit Wurzeln	140	43,8	150	46,9	9,3
210 g Mutterknollen mit Wurzeln	93	44,3	100	47,6	8,1
190 g Stengel	95	50,0	90	47,4	2,6
450 g Blätter einschl. Blüten und Stiele	240	53,3	180	40,0	6,7

Die Preßsäfte wurden genau nach § 1 des HAB. mit derselben Gewichtsmenge 90%igen Alkohols[3]) versetzt und die Mischungen gut durchgeschüttelt. Beim Stehen über Nacht bildete sich ein dicker Bodensatz, die darüberstehende alkoholische Schicht war braun und klar. Eine Ausnahme wurde bei dem Blätterpreßsaft beobachtet. Hier trat bei Zugabe des Weingeistes sofort eine voluminöse Fällung ein. Das Gemisch blieb lange emulsionsartig getrübt. Erst nach einer Woche setzte sich langsam ein schlammiger Bodensatz ab.

Nach 2 Monate langem Stehenlassen wurde filtriert, indem zuerst vorsichtig die überstehende klare Flüssigkeit abgegossen und dann erst der schlammige Bodensatz auf das Faltenfilter(!) gegeben wurde. Auf diese Weise ließ sich die Filtration mit gutem Erfolg verhältnismäßig rasch durchführen. Es ergaben sich folgende Ausbeuten:

Tabelle 9.

Ausbeute an Essenzen aus den einzelnen Pflanzenteilen.

Ansätze	Ausbeute in g	Ausbeute in %
140 g Tochterknollenpreßsaft + 140 g Weingeist	233	83,2
93 g Mutterknollenpreßsaft + 93 g Weingeist	153	82,3
55 g Preßsaft aus den unteren Stengelteilen + 55 g Weingeist	85	77,3
40 g Preßsaft aus den oberen Stengelteilen + 40 g Weingeist	67	83,8
240 g Blätterpreßsaft einschl. Blüten usw. + 240 g Weingeist	366	76,3

[3]) Es ist zu bemerken, daß aus Sparsamkeitsgründen zu allen hier gemachten weingeistigen Ansätzen ein mit rohem Holzgeist vergällter Alkohol verwendet wurde. Seine Reaktion gegen Methylrot war neutral!

Die Preßkuchen wurden zur Erfassung der noch in ihnen enthaltenen Wirkstoffe weiterverarbeitet, indem sie mit derselben Gewichtsmenge Alkohol mazeriert wurden.

Mazerationsdauer: ca. 2 Monate.[4])

Ueber die hergestellten Ansätze und erhaltenen Ausbeuten unterrichtet die folgende Tabelle 10.

Tabelle 10.

Preßkuchenmazeration und Ausbeute an Preßkuchenmazerat.

Gewicht des angew. Preßkuchens	mazeriert mit g	% Gehalt des Alkohols	Ausbeute in g
130 g Mutterknollen (100 g) untere Stengel (30)	130	90	167
75 g Tochterknollen	75	70	82
75 g Tochterknollen	75	45	84
60 g obere Stengel	60	45	60
90 g Blätter einschl. Blüten usw.	90	90	95
75 g Blätter einschl. Blüten usw.	75	70	82

Die Essenzen der einzelnen Pflanzenorgane sowie die aus den entsprechenden Preßkuchen hergestellten filtrierten Mazerate wurden auf ihr Aussehen, ihre Dichte, Wasserstoffionenkonzentration und als besonders wichtig und für ihre Beurteilung ausschlaggebend auf Extrakt- und Wirkstoffgehalt untersucht. Die folgenden Tabellen geben eine Zusammenfassung der ermittelten Analysenwerte.

[4]) Die in der vorliegenden Arbeit sich gelegentlich über lange Zeiträume von 1—2 Monaten erstreckenden Mazerationen entsprangen nicht einem besonderen Versuchsplan, sondern ergaben sich aus Gründen der Zeiteinteilung.

Tabelle 11.

Untersuchung der aus Pflanzeneinzelorganen hergestellten Essenzen.

(Preßsaft + Alkohol 90 % $\overline{aa}$ partes)

Pflanzenteil	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
Tochterknollen mit Wurzeln	0,938	5,80	1,63	0,034
Mutterknollen mit Wurzeln	0,941	5,60	2,09	0,019
Stengel, unterer Teil	—	5,45	2,11	0,009
Stengel, obere Teile	0,950	5,45	3,78	0,012
Blätter u. Blüten einschl. Stiele	0,944	4,95	2,65	0,020

Tabelle 12.

Untersuchung der erhaltenen Preßkuchenmazerate.

Pflanzenteil	zur Mazeration angew. Alkohol	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
Tochterknollen mit	45%	—	4,90	1,73	0,018
Wurzeln	70%	—	5,00	1,43	0,043
Mutterknollen m. Wurzeln u. untere Stengel	90%	0,923	5,05	1,41	0,030
Stengel, obere Teile	45%	—	4,95	3,11	0,011
Blätter und Blüten	90%	0,936	5,00	2,71	0,032
einschl. Stiele	70%	—	5,05	2,75	0,026

Zu den Alkaloidbestimmungen ist zu bemerken, daß diese nach den auf Seite 30 ausgearbeiteten Methoden von je 25 g Einwaage ausgehend durchgeführt wurden, und zwar bei den reinen Preßsaft-Alkoholtinkturen ohne Vorreinigung nach der abgeänderten Schulzeschen Methode (siehe Seite 43).

Bei den Preßkuchenmazeraten mußte dagegen eine Befreiung von den störenden Begleitstoffen durch vorheriges saures Ausäthern durchgeführt werden, da sonst die Aetherausschüttelungen sehr trübe

und die Umschläge schlecht zu erkennen waren. Es wurde deshalb nach der neu ausgearbeiteten, verbesserten Methode (siehe S. 41) gearbeitet.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die Preßkuchen noch erhebliche Mengen Alkaloide enthalten, die ihnen durch Mazeration mit Alkohol entzogen werden können. Diese gehen verloren, wenn man nach § 1 des HAB. die Preßkuchen verwirft.

Ueber die Gesamtmenge der aus dem frischen Pflanzenmaterial gewinnbaren Alkaloide, sowie über die Anteile, die im Preßsaft- und im Preßkuchenmazerat gefunden wurden, gibt Tabelle 13 (Seite 54) eine Uebersicht.

Am Beispiel der Tochterknollen seien die erhaltenen Ergebnisse näher erläutert:

> Aus 320 g frischen, zerkleinerten Tochterknollen wurden 140 g Preßsaft und 150 g Preßkuchen (die restlichen 30 g gingen bei der Aufarbeitung verloren!) gewonnen.
>
> Die 140 g Preßsaft, nach Vorschrift des § 1 des HAB. mit dem gleichen Gewichtsteil 90%igem Alkohol versetzt, ergaben 233 g fertige filtrierte Urtinktur mit einem Alkaloidgehalt von 0,034 %. Die gesamte, auf diese Weise gewonnene Alkaloidmenge beträgt also 0,0792 g.

Bei dem Abpressen der 140 g Preßsaft wurden gleichzeitig 150 g Preßkuchen gewonnen. Diese wurden mit 150 g Spiritus dilutus zwei Monate lang unter wiederholtem kräftigem Umschütteln mazeriert und ergaben beim erneuten Auspressen und nachfolgendem Filtrieren 164 g Preßkuchenmazerat mit 0,0705 g Alkaloid (= 0,043 %).

Vergleicht man die beiden Zahlen, so sieht man, daß von den im ganzen gewinnbaren 0,1497 g Alkaloiden durch einfaches Auspressen nach HAB. 52,9 %, durch nachfolgende Mazeration des Preßkuchens 47,1% gewonnen werden können, d. h. fast die Hälfte der in der Pflanze enthaltenen Alkaloide geht verloren, wenn man genau nach der Vorschrift des HAB. arbeitet. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß sich dieser Prozentanteil unter bestimmten Umständen wesentlich erhöhen kann, wenn der anfallende Anteil an Preßkuchen größer

Tabelle 13.

Vergleich der aus dem Preßsaft und dem Preßkuchen verschiedener Pflanzenteile gewinnbaren Alkaloidmengen.

Pflanzenteil	Preßsaft + Alkohol 90%ig āā p.			Mazerationsansatz	Preßkuchenmazerat			Gesamtmenge des gewinnbaren Alkaloids g	davon im Preßsaft %	davon im Preßkuchenmazerat %
	Ansatz g	Alkaloide %-Gehalt	Alkaloide Gesamtmenge g		Ausbeute g	Alkaloide %-Gehalt	Alkaloide Gesamtmenge g			
Tochterknollen und Wurzeln	233	0.034	0.0792	150 g Preßkuchen + 150 g Alkohol 45%	168	0.018	0.0302	0.1094	72.4	27.6
				150 g Preßkuchen + 150 g Alkohol 70%	164	0.043	0.0705	0.1497	52.9	47.1
Mutterknollen nud Wurzeln	153	0.019	0.0291	Zusammenverarbeitet						
Stengel untere Teile	67	0.009	0.0060	130 g Preßkuchen + 130 g Alkohol 90%	167	0.030	0.0501	0.0852	41.2	58.8
Stengel oberere Teile	85	0.012	0.0102	60 g Preßkuchen + 60 g Alkohol 45%	60	0.011	0.0066	0.0168	60.7	39.3
Blätter und Blüten einschl. Stiele	366	0.020	0.0776	180 g Preßkuchen + 180 g Alkohol 90%	190	0.032	0.0608	0.1387	56.1	43.9
				180 g Preßkuchen + 180 g Alkohol 70%	197	0.026	0.0512	0.1288	60.2	39.8

wird oder ein höherer Prozentsatz an Alkaloiden von dem zerquetschten und gepreßten Pflanzenmaterial zurückgehalten wird.

Diese Verhältnisse werden ganz allgemein für alle aus frischen Pflanzen gewinnbare, therapeutisch wertvolle Inhaltsstoffe Gültigkeit besitzen!

Betrachtet man die in der Tabelle 13 angegebenen Alkaloidwerte und bringt sie zu dem zur Mazeration verwandten Weingeist in Beziehung, so hat es den Anschein, als wenn die Stärke des Alkohols einen Einfluß auf die Vollständigkeit der Extraktion hätte. Wenigstens geht das aus den ermittelten Analysenwerten hervor, und zwar liegen die Verhältnisse so, daß bei Verwendung von 90-proz. Alkohol die alkaloidreichsten Mazerate erhalten werden, bei 70%igem Spiritus sinken die Werte schon etwas ab und 45%iger Alkohol scheint nicht mehr zur Extraktion der Alkaloide aus Frischpflanzenmaterial geeignet zu sein. Im gleichen Zusammenhang sind auch die sehr unterschiedlichen Alkaloidwerte bei den Tochterknollen- und Blätter-Preßkuchenmazeraten, aufschlußreich je nachdem, ob mit höher- oder niederprozentigem Alkohol extrahiert wurde.

In derselben Versuchsreihe konnte festgestellt werden, wie sich die Alkaloide mengenmäßig auf die einzelnen Pflanzenorgane verteilen.

Aus diesem Grunde erfolgte denn auch die hier immer streng eingehaltene Verarbeitung und Untersuchung der Ansätze nach den einzelnen Pflanzenteilen.

Zur Entscheidung der Frage, welches Pflanzenorgan als das alkaloidreichste angesprochen werden muß, ist nicht allein dessen Prozentgehalt an Alkaloiden maßgebend, der bei der Untersuchung des entsprechenden Preßsaftes und der Preßkuchenmazerate festgestellt wurde, sondern es ist hierbei zu berücksichtigen, daß die einzelnen Pflanzenteile mengenmäßig ganz verschieden stark an der Gesamtsubstanz der Frischpflanze beteiligt sind.

Ein alkaloidreiches Pflanzenorgan, das mengenmäßig aber nur einen kleinen Teil des Gesamtgewichtes der ganzen Pflanze ausmacht, wird trotz seines hohen eigenen Wirkstoffgehaltes nur wenig Einfluß auf den Prozentgehalt der aus der ganzen Pflanze gewonnenen Ur-

tinktur haben. Anders verhält es sich bei den Organen, die nicht so alkaloidreich sind, dafür aber den Großteil des zur Gewinnung der Preßsäfte und Mazerate benötigten Pflanzenmaterials bilden. Diese letzteren werden maßgebend den Alkaloidgehalt der aus der Gesamtpflanzenmasse hergestellten Urtinktur bestimmen.

Aus den ermittelten Untersuchungswerten ergab sich, daß die Tochterknollen mit Wurzeln am alkaloidreichsten sind. Die Blätter und Blüten bildeten mit einem mittelhohen Alkaloidgehalt dengrößten Anteil der Frischpflanzenmasse. Unter Berücksichtigung der erhaltenen Ausbeuten und der ermittelten Alkaloidwerte zeigte sich folgende prozentuale Verteilung der Alkaloide auf die einzelnen Pflanzenorgane.

Tabelle 14.

Verteilung der Alkaloide auf die einzelnen Pflanzenteile.

Pflanzenteil	verarbeitete Menge in g	Anteil am Gesamtpflanzenmaterial in %	Menge der gewinnbaren Alkaloide in g	Anteil am Gesamtalkaloidgehalt in %
Tochterknollen mit Wurzeln	320	27,3	0,1497	38,4
Mutterknollen mit Wurzeln u. Stengel, untere Teile	280	23,9	0,0852	21,8
Stengel, obere Teile	120	10,3	0,0168	4,3
Blätter und Blüten	450	38,5	0,1384	35,5
zerkleinerte Frischpflanzen	1170 g		0,3901 g Alkaloide	

Diese Untersuchungsergebnisse stehen in bestem Einklang mit der Tatsache, daß die homöopathischen Arzneibücher übereinstimmend die ganzen Aconitpflanzen zur Tinkturbereitung anwenden lassen, weil keines ihrer Einzelorgane einen besonders hohen Alkaloidgehalt aufweist und deshalb zur Herstellung der Essenzen besser geeignet wäre.

Zusammenfassend kann als Ergebnis der vorliegenden Untersuchungsserie festgestellt werden:

1. Die Herstellung der Urtinkturen nach dem HAB. § 1 ist auch bei Aconitum Napellus unter Zugrundelegung der Alkaloidwerte unzweckmäßig.
2. Die Alkaloidausbeute aus den einzelnen Pflanzenorganen kann durch zusätzliche Extraktion ihrer Preßkuchen erheblich erhöht werden.
3. Die Verwendung 90%igen Weingeistes ist im Interesse einer möglichst vollständigen Alkaloiderschöpfung am günstigsten.
4. Der Vergleich der aus den einzelnen Pflanzenteilen hergestellten Zubereitungen zeigt, daß zur Zeit der beginnenden Blüte die Tochterknollen den höchsten prozentualen wie Gesamt-Alkaloidgehalt der ganzen Aconitpflanze besitzen. Auf sie folgen die Blätter.
5. Die Anwendung der ganzen Pflanze zur Herstellung der Urtinkturen ist als zweckmäßig und wirtschaftlich anzusehen; die Anwendung eines Einzelorganes bringt keine Vorteile.

Grundsätzliche Möglichkeiten zur Verbesserung der Essenzbereitung nach § 1 des HAB. am Beispiel der Aconitumurtinktur.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse im vorstehenden Teil dieser Arbeit war es für die weitere Durchführung von Versuchen zur Abänderung des § 1 von vornherein klar, daß das dort geforderte bloße Auspressen des zerkleinerten Pflanzenmaterials durch andere, die Inhaltsstoffe besser erfassende Verarbeitungsgänge ersetzt werden mußte. Da es sich bei den Urtinkturen darum handelt, die Inhaltsstoffe der frischen Pflanzen möglichst vollständig und in wirksamer Form zu erhalten, konnten bei der Auswahl der dafür in Frage kommenden bekannten oder zu diesem Zweck besonders ausgearbeiteten Herstellungsmethoden nur solche Verfahren in Anwendung gebracht werden, die eine weitgehende Erschöpfung und schonende Behandlung des Pflanzenmaterials gewährleisteten.

Die Bedingungen der Herstellung einer Urtinktur können in mannigfachster Weise geändert werden. Um die Vielzahl der Abänderungsmöglichkeiten übersehen zu können, werden sie zweckmäßig zuerst in zwei große Gruppen eingeteilt:

Zu der ersten Gruppe gehören alle diejenigen Vorschläge und Vorschriften, die die Methode der Herstellung ändern, aber immer von demselben Pflanzenmaterial ausgehen. Hierbei erhält man Aufschluß darüber, inwiefern die Art und Weise der Aufarbeitung von Einfluß auf die Güte der hergestellten Urtinkturen ist.

Bei der zweiten Hauptgruppe läßt man das Herstellungsverfahren unverändert und untersucht, welchen Einfluß die Verarbeitung verschiedenwertigen und willkürlich veränderten Pflanzenmaterials auf die Zusammensetzung der Urtinkturen nimmt. Hierher gehören der Vergleich von wildgewachsenen und angebauten Pflanzen, die Prüfung der Frage nach Verwendung der Pflanzen in frischer oder getrockneter Form und schließlich die Verarbeitung von einzelnen Pflanzenorganen. Auch bei dieser Versuchsreihe sind die Möglichkeiten zur Abwandlung der Versuchsbedingungen sehr zahlreich und werden später im einzelnen beschrieben.

Beobachtet man nun bei der Analyse der hergestellten Urtinkturen, daß die eine oder andere Abänderung der Methode besonders gute Ergebnisse zeitigt, so kann man die als vorteilhaft erkannten Bedingungen der Hauptgruppen in einer neuen Versuchsreihe zusammen anwenden. Es kommt auf diese Weise eine Herstellungsmethode zustande, die sowohl bezüglich der Verarbeitungsweise als auch des Pflanzenmaterials von der üblichen Vorschrift abweicht. Auch solche kombinierten Versuche werden im folgenden durchgeführt.

Wahl verschiedener Extraktionsmöglichkeiten.

Die Mazeration als Herstellungsverfahren von Essenzen aus Frischpflanzenmaterial.

Als erste Abwandlung der offizinellen Herstellungsmethode wurde statt der Auspressung der Frischpflanzen ihre Mazeration mit Spiritus gewählt.

Bekanntlich läßt zum Beispiel das Erg.B. 5 zum DAB. 6 auf diese Weise aus frischen Aconitpflanzen eine Tinctura Aconiti ex herba recente herstellen. Wir haben die dort gegebene Bereitungsvorschrift als Vorlage für die Herstellung der Urtinkturen mittels Mazeration genommen und im Anschluß daran die so erhaltenen Essenzen in ihren Eigenschaften und in ihren Gehaltswerten an Alkaloid und Extrakt in Beziehung zu solchen Urtinkturen gebracht, die aus eben demselben Frischpflanzenmaterial genau nach § 1 des HAB. hergestellt waren. Der quantitative Vergleich sollte entscheiden, ob dem Mazerations- oder dem HAB.-Verfahren ein Vorzug zuzuerkennen ist.

Die Ansätze wurden in folgender Weise hergestellt:

Frischpflanzen von Aconitum Napellus (Ernte zur Zeit der beginnenden Blüte, 19. Juli 1939, am Waldfriedhof München) wurden vorschriftsmäßig gesäubert, zerkleinert und zerquetscht. Der erhaltene Pflanzenbrei wurde sorgfältig gemischt, um eine gleichmäßige Verteilung aller Pflanzenorgane in ihm zu gewährleisten.

1170 g des Pflanzenbreis wurden in einer großen Tinkturenpresse zweimal ausgepreßt,[1]) wobei

[1]) Es erwies sich auf Grund der im Laufe der Untersuchungen gesammelten Erfahrungen als unbedingt notwendig und zweckmäßig, den beim ersten Auspressen erhaltenen Preßrückstand nochmals zu zerkleinern und ein zweitesmal unter die Presse zu bringen. Es konnten im Durchschnitt auf diese Weise ca. 20% mehr Saft gewonnen werden. Alle hier gemachten Preßsaftausbeuten beziehen sich demnach auf zweimaliges Pressen.

568 g (48,6 %) Preßsaft und
520 g (44,4 %) Preßkuchen

erhalten wurden. (82 g = 7 % Pflanzensubstanz gingen bei der Aufarbeitung verloren.)

Die 568 g Preßsaft wurden in folgender Weise aufgeteilt und weiterverarbeitet:

Es wurden: 300 g Preßsaft mit 300 g Weingeist 90%ig,
150 g Preßsaft mit 150 g Weingeist 70%ig,
105 g Preßsaft mit 105 g Weingeist 45%ig

versetzt und öfters umgeschüttelt.

Nach 1½-monatigem Stehen wurde von entstandenem Bodensatz abfiltriert. Es wurden folgende Ausbeuten erhalten:

300 g Preßsaft + 300 g Weingeist = 494 g Essenz (82,3%)
150 g Preßsaft + 150 g Weingeist = 243 g Essenz (81,0%)
105 g Preßsaft + 105 g Weingeist = 171 g Essenz (81,4%)

Die Untersuchungsergebnisse an diesen Essenzen sind in Tabelle 15 niedergelegt.

Tabelle 15.

Untersuchungsergebnisse der nach § 1 mit verschiedenprozentigen Alkoholen hergestellten Essenzen.

Urtinktur mit Weingeist	Aussehen	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %	Bemerkung
90%ig	klare, braune Flüssigkeit	0.944	5.3	3.71	0.029	Ätherausschüttelung klar, Titrierflüssigkeiten hellgelblich, Umschläge gut zu erkennen.
70%ig	„ „		5.15	4.06	0.029	
45%ig	leicht schleierartig getrübte braune Flüssigkeit		5.05	3.95	0.020	

Die Alkaloidbestimmungen konnten ohne Vorreinigung durch vorheriges saures Ausäthern leicht und sicher durchgeführt werden.

Die verschiedenprozentigen Alkohole fanden Verwendung, um festzustellen, ob beim Mischen mit dem gleichen Gewichtsteil 70- bzw.

45%ig. Weingeist ebenfalls haltbare und wirkstoffreiche Urtinkturen erhalten werden. Wie die Tabelle 15 zeigt, ist gegen die Verwendung von 70%igem Spiritus nichts einzuwenden. Die so erhaltenen Urtinkturen sind klare braune Flüssigkeiten, die auch bei längerem Stehen keinen Bodensatz bilden oder sich trüben; sie gleichen auch im Alkaloid- und Extraktgehalt nahezu den Produkten, die man bei Anwendung des 90%igen Alkohols erhält. Diese Erfahrungen beim Vergleich von 90- und 70%igem Alkohol wurden im Verlauf dieser Untersuchungen an Frischpflanzen auch bei anderen Gelegenheiten bestätigt.

Im Gegensatz dazu ist aber 45%iger Weingeist nicht mehr zur Herstellung von Urtinkturen geeignet. Diese sind deutlich trübe, setzen ab und sind daher schon rein äußerlich nicht mit den klaren, bei Verwendung von 90- oder 70%igem Alkohol erhaltenen Essenzen vergleichbar. Außerdem zeigen sie einen niederen Alkaloidgehalt.

Zum Vergleich zu den so gewonnenen, genau nach HAB. § 1 hergestellten Urtinkturen wurden aus eben demselben zerquetschten Pflanzenmaterial „Tinkturen" durch Mazeration mit Alkohol bereitet. Die Herstellung derselben geschah genau wie im Erg.B. 5 angegeben, d. h. das Gewichtsverhältnis von Pflanzenbrei zu Alkohol war 5:6. Es wurden neben Ansätzen mit neutralem 90-, 70- und 45%igem Alkohol solche aufgesetzt, bei denen der Weingeist mit n/1 HCl, n/10 und n/1 NaOH sauer bzw. alkalisch gemacht worden war. Die Untersuchungsergebnisse der nach ca. 1½ Monaten abgepreßten und filtrierten Mazerationsansätze sind in folgender Tabelle niedergelegt.

Tabelle 16.

Untersuchungsergebnisse der durch Mazeration erhaltenen Essenzen.

Menge der zerkl. Pflanzenmasse in g (Pflanzenbrei)	mazeriert mit	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
300	360 g Alkohol (90%ig)	0,920	5,4	1,97	0,027
200	240 g Alkohol (70%ig)	0,952	5,4	2,04	0,027

Menge der zerkl. Pflanzenmasse in g (Pflanzenbrei)	mazeriert mit	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
200	240 g Alkohol (45%ig)	0,986	5,05	2,89	0,016
160	192 g Alkoholgemisch (I)	0,930	5,0	2,10	0,033
160	192 g Alkoholgem. (II)	0,920	5,3	2,03	0,016
160	192 g Alkoholgem. (III)	0,919	5,8	1,78	0,017

Alkoholgemisch I (sauer): 190 ccm Alk. 90% + 10 ccm n/1 HCl.
Alkoholgemisch II (alkalisch): 190 ccm Alk. 90% + 10 ccm n/10 NaOH.
Alkoholgemisch III (alkalisch): 190 ccm Alk. 90% + 10 ccm n/1 NaOH.

Die Alkoholgemische I—III erwiesen sich als zu wenig sauer bzw. alkalisch, um die Wasserstoffionenkonzentration der Frischpflanzen-Ansätze und der daraus erhaltenen Essenzen wesentlich zu verschieben. Immerhin zeigte sich, daß die mit angesäuertem Alkohol bereiteten Essenzen einen höheren Alkaloidgehalt aufwiesen als die ohne Säurezusatz. Die mit alkalisch gemachten Weingeistgemischen hergestellten Essenzen waren dagegen auffällig alkaloidarm. Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf den Alkaloidgehalt wird später nochmals erörtert, bei den hier durchgeführten Versuchen interessierte die vergleichende Bewertung der beiden Herstellungsverfahren.

Sehr auffällig voneinander verschieden sind beim Vergleich der beiden Verfahren (siehe Tabellen 15 u. 16) die Trockenextraktwerte. Die Mazerationsurtinkturen zeigen durchweg einen kleineren Trockenrückstand, der naturgemäß bei Verwendung von wasserhaltigeren Weingeistgemischen ansteigt, aber im ganzen betrachtet gegen die hohen Werte bei den reinen Preßsaft-Alkoholurtinkturen sehr niedrig liegt. Ein niedriger Trockenrückstand kann aber bei Aconitum als kein Nachteil der hergestellten Urtinkturen angesehen und bei der Beurteilung vernachlässigt werden, weil nach allen bisherigen Er-

fahrungen die Alkaloide allein als Träger der therapeutischen Wirksamkeit in Frage kommen.

Um nun die Alkaloidwerte miteinander vergleichen zu können, muß man folgende Ueberlegung anstellen:

Die Urtinkturen, genau nach § 1 hergestellt, setzen sich aus gleichen Gewichtsteilen Pflanzenpreßsaft und Alkohol zusammen. Der Pflanzenpreßsaft selbst, der ca. 50 % des verwendeten Pflanzenmaterials ausmacht, besitzt also den doppelten Alkaloidgehalt. Bei der Mazeration von 300 g Frischpflanzen werden wieder ca. 150 g Preßsaft miterfaßt. Wenn nun die Mazeration nur die in dem Preßsaft enthaltenen Alkaloide erfassen würde, dann müßte bei der Alkaloidbestmmung des fertiggestellten Mazerates nur der dem Preßsaft zukommende Alkaloidgehalt gefunden werden können. Dieser läßt sich rechnerisch mit 0,017 % ermitteln. Der tatsächlich gefundene Alkaloidwert des Mazerates wies jedoch einen Alkaloidgehalt von 0,027 % auf.

Dieser höhere Gehalt ist darauf zurückzuführen, daß der Alkohol bei diesem Verfahren nicht nur die in den Preßsaft übergehenden Alkaloide aufnimmt, sondern auch diejenigen zum Teil miterfaßt, die sonst im Preßkuchen bleiben.

Demzufolge ist die Mazeration des Frischpflanzenmaterials als ein Verfahren anzusehen, das eine bessere Erfassung der Wirkstoffe gewährleistet als die einfache Auspressung. Diese Folgerung ergibt sich noch deutlicher, wenn man die nach beiden Verfahren aus beispielsweise 300 g Frischpflanzen extrahierten Alkaloidmengen vergleichend betrachtet.

300 g Pflanzen lieferten rund 150 g Preßsaft. Diese, nach HAB. mit 150 g 90%igem Spiritus versetzt, ergaben 247 g Urtinktur mit 0,072 g Aconitin.

Dagegen ergaben 300 g Frischpflanzen mit 360 g Spiritus mazeriert 476 g Urtinktur mit 0,118 g Aconitin, das sind über 50 % mehr an Wirkstoffen als nach HAB. gewinnbar. Allerdings tritt auch bei der Mazeration keine vollständige Erschöpfung des Alkaloidgehaltes der verarbeiteten Pflanzen ein und es werden verhältnismäßig alkaloidarme Zubereitungen gewonnen. Es war aber gerade

das Ziel dieser Untersuchungen, das Pflanzenmaterial möglichst vollständig zu erschöpfen und gleichzeitig Urtinkturen mit einem hohen Prozentgehalt an Alkaloiden zu gewinnen. Eine Verminderung der zur Mazeration des voluminösen Frischpflanzenmaterials anzuwendenden Alkoholmenge schied aus. Das gleiche galt für die Verfahren, wie sie nach dem HAB. in den §§ 2 und 3 niedergelegt sind. Die hierbei zur Verwendung kommenden Alkoholmengen waren zu einer erschöpfenden Erfassung der Alkaloide unzureichend.

Aus allen diesen Gründen ergibt sich zusammenfassend:

Auch die Mazeration erwies sich zur Herstellung der Urtinkturen aus frischen Pflanzen in allen Ansatzverhältnissen noch als unzweckmäßig und unwirtschaftlich. Es mußten demzufolge andere Verfahren angewendet oder ausgearbeitet werden, die ein erschöpfenderes Herauslösen der Alkaloide ermöglichen und gleichzeitig gehaltreichere Essenzen liefern.

Bevor über solche Versuche berichtet wird, seien noch die Ergebnisse einer Versuchsreihe über die Mazeration frischer Einzelorgane mitgeteilt. Bei diesen Untersuchungen sollte die Verteilung der Alkaloide in der Pflanze studiert werden.

Das verarbeitete Gesamt-Frischpflanzenmaterial wog 1430 g. Davon entfielen auf die

Blätter	250 g = 17,5 %,
Blüten	70 g = 4,9 %,
Tochterknollen	190 g = 13,3 %,
Mutterknollen	280 g = 19,6 %,
Stengel	270 g = 19,0 %,
Wurzeln	370 g = 25,7 %.

Die Ansätze wurden nach Erg.B. 5 wieder im Verhältnis von 5 Teilen Pflanzenmaterial zu 6 Teilen Weingeist vorgenommen. Es wurde mit 90-, 70-, 45%igem saurem und alkalischem Weingeist extrahiert. Ueber die Analysenwerte der erhaltenen Essenzen unterrichtet Tabelle 17.

Die erhaltenen Alkaloidwerte können mit den Ergebnissen verglichen werden, bei denen die Pflanzeneinzelteile nach § 1 ver-

Essenzen, aus Einzelorganen mit verschiedenen Extraktionsmitteln hergestellt.

Ansatz Nr.	Pflanzenteil	%-Anteil	Extraktionsflüssigkeit	P_H	Extraktgehalt	Alkaloidgehalt in %	gewinnbare Alkaloidmenge in g	%-Anteil
1	Wurzeln	25,7	Alkohol 90 %	5,40	0,72	0,018	0,098	14,1
2	Wurzeln		Alkohol 70 %	5,55	0,88	0,018		
3	Wurzeln		Alkohol 45 %	5,30	1,01	0,007		
4	Tochterknollen	13,3	Alkohol 90 %	5,70	1,26	0,073	0,201	29,0
5	Tochterknollen		Alkohol 90 % alkalisch	7,20	1,33	0,062		
6	Mutterknollen	19,6	Alkohol 90 %	5,05	1,61	0,022		
7	Mutterknollen		Alkohol 90 % ammoniakalisch	8,95	1,53	0,020		
8	Mutterknollen		Alkohol 90 % sauer	2,60	2,74	0,032	0,147	21,2
9	Stengel	19,0	Alkohol 90 %	5,45	2,08	0,014	0,050	7,2
10	Stengel		Alkohol 90 % ammoniakalisch	8,65	2,09	0,009		
11	Blätter	17,5	Alkohol 90 %	4,60	3,19	0,035	0,125	18,0
12	Blätter		Alkohol 90 % ammoniakalisch	8,10	2,03	0,010		
13	Blüten	4,9	Alkohol 90 %	5,80	2,91	0,072	0,072	10,4
						insgesamt:	0,693 g	Alkaloide

Tabelle 18.

Vergleichende Uebersicht der Alkaloidwerte in Essenzen aus Einzelpflanzenteilen, hergestellt nach verschiedener Methodik.

Pflanzenteil		Wurzeln	Tochterknollen	Mutterknollen	Stengel	Blätter	Blüten
A. Alkaloidgehalt d. Essenzen in %							
1) Essenzbereitung genau nach HAB.			0.034[1])	0.019[1])	0.011	0.020[2])	
2) Essenzbereitung durch zusätzliche Mazeration des Preßkuchens			0.043[1])	0.030[1])	0.011	0.032[2])	
3) Essenzbereitung nach Erg. B. 5		0.018	0.073	0.022	0.014	0.035	0.072
B. Gesamtmenge der gewinnbaren Alkaloide							
a) durch Auspressen und nachfolgende Mazeration der Preßkuchen	in g		0.1497[1])	0.0852[1])	0.0168	0.1384[2])	
	in %		38.4	21.8	4.3	35.5	
b) durch Mazeration nach Erg. B. 5	in g	0.098	0.201	0.147	0.050	0.125	0.072
	in %	14.1	29.0	21.2	7.2	18.0	10.4

[1]) mit Wurzeln zusammenverarbeitet
[2]) mit Blüten zusammenverarbeitet.

arbeitet und die hinterbliebenen Preßkuchen zusätzlich mazeriert wurden (siehe Tabelle 18).

Es zeigte sich, daß die Tochterknollen in beiden Fällen das alkaloidreichste Organ waren. Der besonders hohe Prozentgehalt des Tochterknollen-Mazerats erklärt sich daraus, daß die Knollen ohne die anhaftenden Wurzeln verarbeitet wurden, die bei gesonderter Bestimmung einen sehr niedrigen Alkaloidwert ergaben.

Ein ebenso bedingter Unterschied fiel bei dem Vergleich der aus den Blättern gewonnenen Essenzen auf. Die gesonderte Untersuchung der Blüten in der zweiten Versuchsreihe brachte eine Ueberraschung. Diese gaben einen sehr hohen Alkaloidwert und enthielten trotz ihres verhältnismäßig geringen Anteils mit 4,9 % am Gesamtpflanzenmaterial 10,4 % des Gesamtalkaloidgehaltes der Pflanzen. Diese Anreicherung der Alkaloide in den Blüten war bisher nicht bekannt.

Sie bedingte die höheren Alkaloidwerte im Gesamtgehalt der Essenzen, bei denen Blätter und Blüten zusammen verarbeitet wurden.

Berücksichtigt man diese Verhältnisse, so ersieht man aus der Tabelle 18, daß nach beiden Verfahren ungefähr gleiche prozentuale Mengen an Alkaloid aus den Pflanzeneinzelteilen herausgeholt werden. Diese Uebereinstimmung der Werte stützt die Ansicht, daß die Verteilung der Alkaloide im Zeitpunkt der beginnenden Blüte eine bestimmte Größe aufweist, und zwar enthalten nach vorliegenden Untersuchungen die Einzelorgane etwa folgende Anteile des Gesamtalkaloidgehaltes:

Tabelle 19.

Durchschnittlicher Alkaloidanteil der untersuchten Pflanzenteile bei beginnender Blüte.

Tochterknollen mit Wurzeln	ca. 40 %
Mutterknollen ohne Wurzeln	ca. 20—23 %
Blätter mit Blüten	ca. 30—35 %
Stengel	ca. 5—7 %

Aus besonderen Untersuchungen mit reinem kristallisiertem Aconitin ergab sich, daß dieses alkaliempfindlich ist. Es war daher zu erwarten, daß Tinkturen, deren Extraktionsflüssigkeiten alkalisch reagierten, ebenfalls eine Verminderung des Alkaloidgehaltes aufweisen würden. Wie jedoch aus den Spalten 5, 7, 10, 12 der Tabelle 17 hervorgeht, wurde ein nachteiliger Einfluß nicht in allen Fällen beobachtet. Es hat zusammen mit den Ergebnissen nach Tabelle 16 den Anschein, als ob das Alkaloid der oberirdischen Pflanzenorgane besonders „alkaliempfindlich" wäre, während alkalische Reaktion der Knollenmazerate von geringem Einfluß auf den Alkaloidgehalt ist. Diese auffällige Beobachtung konnte nicht erklärt werden.

Um so mehr ist saure Reaktion sogar erwünscht, weil dann eine sehr deutliche Erhöhung im Alkaloidgehalt der gewonnenen Präparate auftritt (siehe Tabelle 17, Ansatz 8, p_H 2.6, Alkaloidgehaltserhöhung > 50 %, vergleiche auch Tabelle 16, Ansatz 4).

Wie bei allen anderen Versuchsreihen erwies sich auch hier 45%iger Alkohol nicht mehr zur Essenzbereitung als geeignet.

Auspressung und Mazeration als Herstellungsverfahren für Essenzen.

Die ungenügende Alkaloiderschöpfung beim Arbeiten nach § 1 des HAB. hat den um die homöopathische Pharmazie hochverdienten Karl Ernst Gruner dazu geführt, in seiner Pharmakopoe, die 1878, also 6 Jahre nach der ersten Auflage des Schwabe'schen homöopathischen Arzneibuches erschien, folgende Vorschrift zur Herstellung der Essenzen anzugeben.

> Regel II. Die zur Verwendung kommenden Pflanzen oder deren Teile werden nach sorgfältigem Zerkleinern ausgepreßt, der Rückstand wird mit einer dem Gewichte des gewonnenen Saftes entsprechenden Menge starken Weingeistes übergossen, nach 1- bis 2-tägiger Mazeration nochmals ausgepreßt und der erhaltene Auszug mit dem Saft gemischt. Um den zuerst gewonnenen Saft vor etwaiger Gärung oder Zersetzung zu schützen, verwahre man ihn bis zur Vollendung der Essenz im kühlen Keller in einem leicht verschlossenen Glasgefäß.

Kittel hat in seiner bereits im Jahre 1897 erschienenen Arbeit genaue Analysenergebnisse über die Untersuchung einer Aconitum-Urtinktur mitgeteilt, die er nach der Vorschrift des Gruner'schen homöopathischen Arzneibuches hergestellt hatte. Die gefundenen Werte vergleicht er mit denjenigen, die er bei der Prüfung von Urtinkturen nach der damaligen Pharmakopoea polyglotta ermittelt hatte. Die dort gegebene Bereitungsvorschrift entspricht dem § 1 des heutigen HAB.

Die Zusammenstellung zeigt die deutliche Ueberlegenheit der Gruner'schen Methode bezüglich Extrakt- und Alkaloidgehalt.

Tabelle 20.

Vergleichende Untersuchungen von Aconitum-Urtinkturen, nach dem Verfahren von Gruner und Pharmacopoea polyglotta hergestellt (nach Kittel).

Verfahren	spez. Gewicht	Trocken-rückstand %	Alkaloid-gehalt %
Pharmakopoea polyglotta	0,9543	3,38	0,03944
Gruner (Regel II)	0,9885	4,84	0,07142

Alkaloidgehaltssteigerung beim Arbeiten nach Gruner: 82 %.

Gegen die Gruner'sche Methode der Urtinktur-Bereitung wurde eingewandt, daß sich der ausgepreßte Saft während der zweitägigen Dauer der Preßkuchenmazeration außerordentlich leicht zersetzen könnte und man infolgedessen verdorbene Essenzen erhielte.

Auf Grund unserer Erfahrungen ist diesem Einwand eine gewisse Berechtigung nicht abzusprechen, denn auch wir stellten fest, daß die ausgepreßten Säfte selbst bei kühler Lagerung und gutem Verschluß innerhalb von 48 Stunden oftmals zu gären begannen und ein typisch säuerlicher, verdorbener Geruch auftrat.

Kittel hat daraufhin folgende zweckmäßige Aenderung vorgeschlagen, um auch diese schwache Stelle des Gruner'schen Verfahrens zu umgehen.

Von einer dem Gewichte des gewonnenen Saftes gleichkommenden Menge starken Weingeistes werden 25 % sofort dem Saft zugesetzt, mit den übrigen 75 % wird der Preßrückstand noch 48 Stunden mazeriert, ausgepreßt und der Auszug mit dem Safte gemischt.

Das so erzeugte Produkt dürfte unter allen Umständen während 48 Stunden vor jeder Verderbnis geschützt sein.

Die Herstellung der Urtinkturen nach dem Gruner'schen Verfahren, sowohl in der ursprünglichen als auch in der von Kittel verbesserten Form, die in der grundsätzlich gleichen Ausführung vor kurzem von Kuhn und Schäfer (loc. cit.) empfohlen worden ist, wurde auch von uns als ein erfolgversprechender Weg beschritten, um das Frischpflanzenmaterial erschöpfender auszuziehen.

Zuerst haben wir genau nach Gruner (Regel II) gearbeitet: Wir haben zu diesem Zweck 370 g frisch gequetschtes Pflanzenmaterial gut ausgepreßt und folgende Ausbeuten an Preßsaft und Preßkuchen erhalten (Pflanzenmaterial A):

Preßsaft	144 g	38,9 %
Preßkuchen	193 g	52,2 %
Verlust	33 g	8,9 %

Die 144 g Preßsaft wurden kühl und gut verschlossen aufbewahrt. Die 193 g Preßkuchen wurden mit 144 g Alkohol (90%ig) 3 Tage lang mazeriert und dann abgepreßt. Das gewonnene Mazerat (= 171 g) wurde jetzt sofort mit den 144 g Preßsaft zusammengegeben. Die gut durchgeschüttelte Mischung wurde über einen Monat lang stehen gelassen und dann filtriert; Ausbeute 273 g fertige Essenz. Ihre Untersuchung zeitigte folgende Ergebnisse, die in Tabelle 21 mit den Analysenwerten einer Urtinktur verglichen wurden, die aus demselben Pflanzenmaterial genau nach Vorschrift des HAB. § 1 hergestellt war.

Tabelle 21.

Vergleichende Untersuchung von Aconitum-Urtinkturen, selbst hergestellt nach HAB. § 1 und nach dem Verfahren von Gruner.

Herstellungsverfahren	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
HAB. § 1	0,956	5,25	3,78	0,033
Gruner	0,983	4,60	4,72	0,058

(Alkaloidgehaltssteigerung nach Gruner: 76 %.).

Ebenso wie Kittel erhielten wir beim Arbeiten nach dem Gruner'schen Verfahren eine Essenz von hoher Dichte und hohem Extraktgehalt. Ganz besonders auffällig war die gleichmäßige Steigerung des Alkaloidgehaltes nach den Kittel'schen und den hier gemachten Befunden. Sie betrug bei den Kittel'schen Essenzen 82 %, bei unseren Untersuchungen 76 % (siehe Tab. 20 u. 21).

Das Gruner'sche Verfahren ist demzufolge als geeignet anzusehen, alkaloid- und extraktreiche Essenzen herzustellen.

Um die Zersetzung der Frischpflanzenpreßsäfte während der Dauer der Preßkuchenmazeration zu verhindern, wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Herstellung der Essenzen nach einer erstmalig von Kittel (loc. cit.) vorgeschlagenen Abänderung des Gruner'schen Verfahrens vorgenommen. Dabei wurde so gearbeitet, daß 20 % der zur Mazeration des Preßkuchens benötigten Menge Alkohol dem frisch ausgepreßten Pflanzensaft sofort zur Konservierung zugegeben und nur mit den restlichen 80 % die Preßkuchenmazeration durchgeführt wurde.

Im einzelnen geschah die Aufarbeitung des Frischpflanzenmaterials, das von demselben Standort, aber aus einer anderen Ernte stammte (Pflanzenmaterial B), wie das oben nach Gruner verarbeitete, wie folgt:

1080 g Pflanzenbrei wurden zweimal in einer starken Tinkturenpresse ausgepreßt und ergaben:

Preßsaft	610 g	56,5 %
Preßkuchen	400 g	37,0 %
Verlust	70 g	6,5 %

Der Preßsaft wurde in folgender Aufteilung mit 20 % seines Gewichtes an 90-, 70- und 45%igem Alkohol versetzt.

Ansatz I: 245 g Preßsaft + 49 g Alkohol 90%ig.
Ansatz II: 245 g Preßsaft + 49 g Alkohol 70%ig.
Ansatz III: 120 g Preßsaft + 24 g Alkohol 45%ig.

Die erhaltenen Preßkuchen wurden mit den restlichen 80 % des betreffenden Spiritus angesetzt, während 1½ Monaten häufig umgeschüttelt, damit die ausgepreßten voluminösen Pflanzenteile immer wieder mit der geringen Menge Alkohol in Berührung kommen, und dann ausgepreßt:

		Ausbeute:
Ansatz I a:	160 g Preßkuchen + 196 g Alkohol (90%ig)	210 g
Ansatz II a:	160 g Preßkuchen + 196 g Alkohol (70%ig)	183 g
Ansatz III a:	80 g Preßkuchen + 96 g Alkohol (45%ig)	103 g

Die Preßkuchenmazerate wurden dann den mit 20 % Weingeist konservierten Preßsäften hinzugegeben und nach kräftigem Umschütteln einen Monat lang zum Absetzen stehen gelassen, nach dieser Zeit filtriert und die so erhaltenen Essenzen untersucht.

Tabelle 22.

Essenzen, hergestellt nach dem abgeänderten Verfahren Gruner mittels 90-, 70- und 45%igem Spiritus.

zur Essenzbereitung verwendeter Alkohol	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
90%ig	0,963	5,1	2,83	0,032
70%ig	0,983	5,1	3,53	0,036
45%ig	0,992	4,4	3,66	0,029

45%iger Spiritus erwies sich nicht mehr zur Herstellung der Essenzen als geeignet, da bei seiner Verwendung eine nicht ganz klare Flüssigkeit von verdorbenem Geruch erhalten wurde. Die Inhaltsstoffe waren demzufolge in einer so schwach alkoholischen Lösung nicht mehr haltbar, bzw. ist der Preßsaft bereits während der Preßkuchenmazeration starker Zersetzung unterworfen gewesen. Zufriedenstellend waren dagegen die Ergebnisse bei der Verwendung von 90- und 70%igem Alkohol. Die Alkaloidwerte lagen etwas über dem vom HAB. geforderten Mindestgehalt, ganz bedeutend niedriger aber als nach dem Verfahren von Gruner, bei dem eine 0,058%ige Essenz gewonnen wurde. Das war auffällig, weil es sich bei beiden Methoden um im Prinzip ganz ähnliche Arbeitsgänge handelte.

Dieser niedrige Alkaloidgehalt mußte demnach in etwas anderem seine Ursache haben, und diese wurde offenbar, als die Preßsaftausbeuten des jeweils zu den Essenzen verarbeiteten Pflanzenmaterials A und B miteinander verglichen wurden.

	Pflanzenmaterial A	Pflanzenmaterial B
	nach dem Verfahren Gruner verarbeitet	nach dem verbesserten Gruner'schen Verfahren verarbeitet
Preßsaftausbeute	144 g (38,9 %)	610 g (56,5 %)
Preßkuchenausbeute	193 g (52,2 %)	400 g (37,0 %)

Beim Pflanzenmaterial A ergab sich ein niedriger Preßsaft- und ein hoher Preßkuchengehalt, beim Pflanzenmaterial B gerade die umgekehrten Verhältnisse.

Damit wurde die Aufmerksamkeit auf einen schwachen Punkt der Essenzbereitung nach § 1 des HAB. gelenkt.

Wie oben schon erwähnt, waren die Aconitpflanzen, die nach den beiden beschriebenen Verfahren verarbeitet wurden und zu Urtinkturen mit so weit auseinanderliegenden Alkaloidwerten führten, alle an demselben Fundort, allerdings zu verschiedenen Zeiten, geerntet. Es war deshalb wohl anzunehmen, daß der Alkaloidwert der dort wachsenden Pflanzen gleich sein müßte, denn wie sollte ein von Einzelpflanze zu Einzelpflanze verschieden hoher Gehalt entstehen

können, wenn allen Pflanzen die gleichen Lebensbedingungen (gleiche Bodenbeschaffenheit, Bestrahlung, Beregnung usw.) geboten waren?

Wenn daher im Laufe der Untersuchung so voneinander abweichende Alkaloidwerte bei Versuchen erhalten wurden, bei denen man gerade übereinstimmende erwartete, so gibt es dafür nur eine Erklärungsmöglichkeit, daß der Wassergehalt der Pflanzen zu den verschiedenen Zeiten der Ernte verschieden groß gewesen ist.

Der Wassergehalt von Pflanzen, die unter denselben äußeren Einflüssen aufgewachsen sind, wird von dem Reifezustand der Pflanzen bestimmt und von den Bedingungen, unter denen die Pflanzen kurz vor ihrer Ernte gestanden haben.

Besonders der letztere Umstand wird großen Einfluß auf den Saftreichtum und damit auf den Alkaloidgehalt der Pflanze haben. Es ist klar ersichtlich, daß Pflanzen, die nach einer längeren oder kürzeren Regenperiode geerntet wurden, natürlich saftreicher und schwerer, dafür aber alkaloidärmer sein werden, als solche, die nach einer langen Trockenperiode eingesammelt werden. Das Gesamtgewicht der letzteren ist bedeutend geringer und die prozentuale Verteilung der Alkaloide in den Pflanzen dadurch größer geworden. Auch die Tageszeit der Ernte mag in dieser Hinsicht eine Rolle spielen.

Mit dieser Annahme decken sich die leider stets schwankenden Werte der Ausbeute an Preßsaft beim Verarbeiten des Frischpflanzenmaterials. So wurden folgende Werte ermittelt:

Tabelle 23.

Zusammenstellung von Preßsaft- und Preßkuchenausbeuten aus Aconit-Frischpflanzen.

Frischpflanzenmaterial		Preßsaft	Preßkuchen	ermittelter Alkaloidgehalt	Herstellungsverfahren
Datum	Fundort	%	%	in %	
11. 7. 39	Waldfriedhof München	48,6	44,4	0,029	HAB.
19. 7. 39	„	38,9	52,2	0,058	Gruner
25. 7. 39	„	56,5	37,0	0,036	Kittel
6. 8. 39	Grünwald	60,3	38,9	0,026	HAB.
12. 8. 39	Trischübelsattel bei Berchtesgaden	52,0	57,0	0,043	Gruner

Die Preßsaftausbeuten schwanken bei den angestellten Untersuchungen zwischen 38,9 und 60,3 %, die Preßkuchenausbeute zwischen 37,0 und 52,2 %. In der Mehrzahl der Fälle lag die Preßsaftausbeute unter dem im HAB. geforderten Mindestgehalt von 60 %.

Aus den oben angegebenen Gründen folgt, daß die Pflanzen mit dem niederen Preßsaftgehalt höherwertige Urtinkturen ergeben, als die preßsaftreicheren. Preßsaftausbeute und Alkaloidgehalt stehen also im umgekehrten Verhältnis zueinander (siehe auch Tabelle 23; Herstellungsverfahren berücksichtigen!).

In dieser experimentell gefundenen Beziehung zwischen Preßsaftausbeute und Alkaloidgehalt haben wir die Erklärung für den auffällig niederen Wirkstoffwert, den wir bei den Urtinkturen ermittelten, die nach der Methode von Kittel aus Pflanzen mit hoher Preßsaftausbeute erhalten wurden. Es handelte sich also nicht um Unterschiede, die durch die Herstellungsmethode bedingt waren, sondern um Schwankungen im Saftgehalt des verarbeiteten Pflanzenmaterials.

Wenn der zutage tretende Alkaloidgehalt aber — wie gezeigt werden konnte — in so eindeutiger Weise von dem Saftgehalt der Pflanze abhängig ist und dieser wiederum von dem Reifezustand und verschiedenen äußeren Faktoren, unter denen die Pflanzen kurz vor ihrer Ernte gestanden haben, so ist es zur Gewinnung bezüglich des Wirkstoffgehaltes gleichwertiger Urtinkturen sehr wichtig, darüber Bescheid zu wissen, wie hoch die Saftausbeute der zu verarbeitenden Pflanzen ist. Es ist dann vorerst einmal ganz gleichgültig, nach welcher Methode man die Verarbeitung der Pflanzen am zweckmäßigsten vornimmt.

Das HAB. schreibt zwar für die Urtinkturen, die nach §§ 2 und 3 anzufertigen sind, solch eine Saftgehaltsbestimmung als bindend vor, dagegen nicht für § 1. Hier wird auf Grund der Erfahrung der Herausgeber des HAB. der ausgepreßte Saft einfach mit den gleichen Gewichtsteilen 90%igen Weingeist versetzt, und zwar unter der stillen Voraussetzung, daß das verarbeitete Pflanzenmaterial mindestens 60 % Saftausbeute ergibt. Daß dem nicht in allen Fällen so ist, sondern im Gegenteil der Saftgehalt der Pflanzen großen

Schwankungen unterliegt, deren Ursachen man noch nicht in allen ihren beteiligten Faktoren studiert hat, wurde soeben festgestellt und die daraus sich ergebenden Folgen für die Bereitung der Urtinkturen und ihren Alkaloidgehalt aufgezeigt.

Die Wichtigkeit dieser Beobachtung veranlaßte, eine Rundfrage bei einigen bekannten Herstellerfirmen[1]) homöopathischer Arzneimittel durchzuführen.

Von ihnen wurden unsere Befunde vollauf bestätigt. Ein Saftgehalt von 60 % wurde „in den seltensten Fällen" erreicht. Es wurden bei Aconitum und bei anderen nach § 1 zu verarbeitenden Pflanzen in der Ausbeute an Preßsaft Schwankungen von 40,8 bis 71,6 % angegeben.

Die Großindustrie arbeitet häufig mit hydraulischen Pressen von 300 Atü. Diese Drucke dürfen natürlich nicht für die gewöhnlichen Verhältnisse der Praxis zum Vergleich herangezogen werden. Aber auch dann kann — wie mitgeteilt wurde — die ausgepreßte Saftmenge in Abhängigkeit von der jeweiligen Ernte und den Wachstumsbedingungen unter dem geforderten Grenzwert von 60 % liegen.

Es ist damit als die Regel erwiesen, daß die Preßsaftausbeute der nach § 1 zu verarbeitenden Pflanzen sehr verschieden groß, meistens kleiner als 60 % ist. Eine eindeutige, experimentell gesicherte Beziehung zwischen Preßsaftausbeute und den Alkaloidwerten der erhaltenen Essenzen wurde erkannt. Ohne Berücksichtigung dieser beiden Tatsachen ist aber eine gleichmäßige Herstellung von Urtinkturen selbst bei denselben Bereitungsverfahren und eine vergleichende Bewertungsmöglichkeit verschiedener Methoden bezüglich ihrer Wirtschaftlichkeit und Zweckmäßigkeit nicht durchführbar.

Wenn demzufolge auf Grund amtlicher Vorschrift der Apotheker gezwungen ist, die Aconitum-Urtinktur nach der Methode des § 1 herzustellen, weil dies im HAB. im Einzelartikel Aconitum vorgeschrieben ist, so muß gefordert werden, daß bei einer Neuausgabe des HAB. den hier festgestellten Unzulänglichkeiten dieses Paragraphen Rechnung getragen wird und die Herstellung der Urtink-

[1]) Der Firma Willmar Schwabe, Leipzig, und Herrn H. Otto, Stuttgart, sei für ihre liebenswürdige Auskunft auch an dieser Stelle gedankt.

turen in ein festes Verhältnis zu der Preßsaftausbeute der jeweils zur Verfügung stehenden Pflanzen gebracht wird. Zu diesem Zweck kann die für die §§ 2 und 3 vorgeschriebene Saftgehaltsbestimmung herangezogen werden, oder es muß ein anderes Bezugssystem gewählt werden, das die Herstellung der Urtinkturen unabhängig von den natürlichen Schwankungen im Saftgehalt der Pflanzen macht. Nur so können bei gleicher Herstellungsweise die ermittelten, stets wechselnden Wirkstoffwerte sicher vermieden und der gleichmäßige Gehalt der fertigen Präparate garantiert werden.

Es ist demnach auch bei den nach § 1 zu verarbeitenden Pflanzen jedesmal die Feststellung ihres Saftgehaltes als maßgebliche Einheit ihrer Arzneikraft vorzunehmen, um tatsächlich — wie vom HAB. beabsichtigt — eine wesentliche Verbesserung der Essenzbereitung zu erzielen, die bisher nur nach §§ 2 und 3 gegeben ist.

Die Perkolation als Herstellungsverfahren von Essenzen.

In einer weiteren Verarbeitungsserie wurde versucht, das Verfahren der Perkolation auf seine Geeignetheit für die Herstellung von Urtinkturen zu prüfen.

Es wurde sowohl die Perkolation des frischen, unausgepreßten, zerkleinerten Pflanzenmaterials durchgeführt, als auch die zusätzliche Perkolation des beim Auspressen des Saftes hinterbleibenden Preßkuchens.

Im ersten Falle wurden die Untersuchungen mit demselben Pflanzenmaterial vorgenommen, das zu den Mazerationsansätzen gedient hatte. Es konnte demzufolge der Wert der beiden Herstellungsmethoden vergleichend geprüft werden.

Der Arbeitsgang bei der Perkolation war der folgende:

Als Perkolator wurden graduierte, konisch auslaufende, am unteren Ende mit einem Glashahn verschließbare Zylinder mit einem Fassungsvermögen von ca. 250 ccm und 4 cm Durchmesser verwandt. In diese Röhren wurde zuerst eine mit Mull umwickelte Siebplatte gebracht und auf diese das mit Weingeist vorgefeuchtete frische zerkleinerte Pflanzengut.

Die Vorfeuchtung mit einem Teil des Alkohols, der zur Perkolation verwandt werden sollte, erwies sich als außerordentlich zweckmäßig (das vorgefeuchtete Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen), da es sich bei späteren Versuchen zeigte, daß eine Säule aus frischem, saftreichem Pflanzenmaterial für Spiritus und Spiritus-Wassergemische schwer durchlässig ist. Der aufgegossene Alkohol bleibt über dem Pflanzendocht stehen, wahrscheinlich aus dem Grunde, weil er den wässrigen Zellsaft nicht aus der Zelle nach unten zu verdrängen vermag, außer wenn Pflanzenbrei und Alkohol vorher innig miteinander gemischt werden.

In der ersten Versuchsreihe wurde so perkoliert, daß jeweils die dem Pflanzenbrei entsprechende Gewichtsmenge Alkohol angewendet wurde. Es wurde auf das mit wenig Spiritus vorgefeuchtete Pflanzenmaterial soviel Alkohol aufgegossen, bis ein Extrakt unten abzutropfen begann und die zerkleinerten Pflanzenteile ganz bedeckt waren. Dann wurde der Ablaufhahn geschlossen, zwei Tage lang stehen gelassen und danach unter Nachgießen des Menstruums langsam abtropfen gelassen. Die extrahierte Pflanzenmasse wurde nach Beendigung der Perkolation ausgepreßt, der Preßsaft mit dem Perkolat vereinigt und nach einem Monat filtriert. Es wurden je 130 g zerquetschte Frischpflanzen mit je 130 g Spiritus (90 und 45 %) perkoliert und obwohl die Erschöpfung des Pflanzengutes hierbei natürlich nicht vollständig war, zeigten die erhaltenen Perkolate einen hohen Alkaloidgehalt.

Tabelle 24.

Perkolation frischen Pflanzenmaterials mit Weingeist im Verhältnis 1:1.

	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkoloidgehalt in %	durch Mazeration erhaltener Alkaloidgehalt, umger. auf 1:1 in %
130 g Pflanzenbrei mit 130 g Alkohol 90 % perkoliert	0,944	5,15	2,39	0,045	0,030
130 g Pflanzenbrei mit 130 g Alkohol 45 % perkoliert	0,984	5,05	3,03	0,032	0,017

Ein Vergleich mit den Analysenwerten der durch Mazeration aus denselben Pflanzen hergestellten Urtinktur zeigt deutlich die Ueberlegenheit der Perkolation.

Besonders gute Ergebnisse bezüglich der Erfassung der Wirkstoffe wurden erhalten, wenn man die Perkolation erst nach dem Auspressen der frischen Pflanzen zur Extraktion des zurückbleibenden Preßkuchens anwandte.

Wenn man dabei nach Vorschrift des DAB. 6 erschöpfend perkoliert, so liegt damit, im Gegensatz zu den bisher in der Homöopathie angewandten Bereitungsweisen, ein Verfahren vor, das erstmalig den Gesamtalkaloidgehalt der frischen Pflanzen vollständig erfaßt. Es ergeben sich gleichzeitig, gemäß dem Ziel dieser Untersuchungen, als weiterer Erfolg dieser Arbeitsmethode haltbare und klar bleibende Essenzen mit hohem Alkaloidgehalt.

Zu den Versuchsansätzen wurde dasselbe Pflanzenmaterial verwandt, das auch nach der verbesserten Gruner'schen Methode zur Herstellung von Urtinkturen gedient hatte. Auf diese Weise war wieder eine vergleichende Bewertung der Methoden möglich. Der neu ausgearbeitete Arbeitsgang soll an einem der zahlreichen, praktisch durchgeführten Beispiele aufgezeigt werden.

Beim Auspressen von 610 g zerkleinerten Frischpflanzen wurden

345 g Preßsaft (56,5 %) und
225 g Preßkuchen (37,0 %) gewonnen.

Je 115 g Preßsaft wurden mit 23 g (= 20 % der Gesamtalkoholmenge) 90, 70 und 45%igem Alkohol konserviert (Ansatz 1—3) und die entsprechenden Mengen Preßkuchen = je 75 g mit 90, 70 und 45%igem Alkohol nach Vorschrift des DAB. 6 erschöpfend perkoliert, indem zuerst je 85 Teile = 78 g Vorlauf aufgefangen wurden, dann weiter mit den Alkoholen bis zur fast völligen Farblosigkeit der abtropfenden Flüssigkeit perkoliert. Der Nachlauf wurde im Vakuum auf je 14 g eingeengt, mit dem Vorlauf vereinigt und das Gemisch den Ansätzen 1—3 zugegeben. Nach 14-tägigem Stehen wurde filtriert. Die erhaltenen Urtinkturen zeigten folgende Kennzahlen:

Tabelle 25.

Untersuchungsergebnisse von Essenzen, nach einem neuen Verfahren hergestellt.

Essenzen hergestellt mit:	Dichte	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %	Alkaloidgehalt, verb. Herstellungsverfahren Gruner
90%igem Alkohol	0,968	5,1	3,99 (2,83) *)	0,041	0,032
70%igem Alkohol	0,993	4,9	4,63 (3,53)	0,043	0,036
45%igem Alkohol	1,007	4,95	4,30 (3,66)	0,036	0,029

*) Die eingeklammerten Extraktgehaltswerte sind die aus den Essenzen nach Gruner.

Die vergleichende Betrachtung der Alkaloidwerte läßt die Ueberlegenheit der Arbeitsweise erkennen, bei der die Preßkuchen perkoliert wurden. Die so gewonnenen Essenzen sind alkaloid- und extraktreicher, so daß die Perkolation auch bei diesem Herstellungsgang den Vorzug vor der Mazeration verdient.

Zur Bestätigung der hier erhaltenen Versuchsergebnisse wurde eine zweite Untersuchungsreihe durchgeführt. Es wurden nur Frischpflanzenpreßkuchen vergleichend mazeriert, perkoliert und nebenbei noch das Evakolationsverfahren in den Bereich der Untersuchungen gezogen. Es wurden folgende Ansätze gemacht:

a) 150 g Preßkuchen wurden mit 150 g 90%igem Spiritus 14 Tage lang mazeriert. Dann wurde ausgepreßt und durch Zusatz von 90%igem Weingeist auf 150 g gebracht.
Alkaloidgehalt: 0,035 % (Tabelle 26, Ansatz Nr. 3).

b) 150 g Preßkuchen wurden mit 90%igem Alkohol evakoliert. Der abfließende Extrakt enthielt 0,055 % Alkaloide (Tabelle 26, Ansatz Nr. 4).

c) 150 g Preßkuchen wurden nach Vorschrift des DAB. 6 erschöpfend mit 90%igem Alkohol perkoliert. Der gewonnene Extrakt enthielt 0,069 % Alkaloid (Tabelle 26, Ansatz Nr. 5).

Die Perkolation des Preßkuchens ergab den alkaloidreichsten Auszug, sein prozentualer Alkaloidgehalt lag doppelt so hoch als der des Preßkuchenmazerats.

Es wird nach den Versuchsergebnissen (siehe Tabelle 26) vorgeschlagen, zur Erzielung einer möglichst wirkstoffreichen Essenz und quantitativen Erschöpfung des verarbeiteten Pflanzenmaterials die zusätzliche Mazeration des Preßkuchens nach dem Gruner-schen Verfahren durch eine erschöpfende Perkolation zu ersetzen. Allerdings müßte man dann die präparativen Schwierigkeiten der Perkolationsmethode, das sind die aufmerksame Ueberwachung der Perkolation und die Einengung der Nachläufe im Vakuum mit in Kauf nehmen.

Tabelle 26.

Untersuchung von nach verschiedener Methodik hergestellten Essenzen aus Frischpflanzen und deren Preßkuchen.

Ansatz Nr.	Verarbeitungsgang	P_H	Extraktgehalt in %	Alkaloidgehalt in %
1	ganze frische Pflanze nach Gruner verarbeitet 140 g Preßsaft + 130 g Preßkuchenmazerat	5,15	2,48	0,043
2	Preßkuchenmazeration wie unter Ansatz 1; 90 g Preßkuchen + 140 g Weingeist	5,65	1,14	0,026
3	Preßkuchen mazeration $\overline{aa}$ partes	5,50	1,80	0,035
4	Preßkuchen, evakoliert mit Alkohol 90 % $\overline{aa}$ partes	5,45	1,92	0,055
5	Preßkuchen, perkoliert mit Alkohol 90 % nach DAB. 6	5,20	2,06	0,069

Wie sehr der Gehalt an Wirkstoffen in der fertigen Essenz durch die gewählte Extraktionsmethode der Preßkuchen erhöht werden

kann, soll an Hand der in Tabelle 26 angegebenen Analysenwerte aufgezeigt werden:

Wurde genau nach der Gruner'schen Methode gearbeitet, so erhielt man aus 140 g Frischpflanzensaft + 130 g Mazerat des Preßkuchens 270 g Essenz vom Alkaloidgehalt 0,043 %. Diese enthielten insgesamt 0,1161 g Aconitin.

Die 130 g Preßkuchenmazerat enthielten laut Analyse des Sonderansatzes (Tab. 26, Ansatz Nr. 2) 0,0338 g Aconitin. Demzufolge stammten 29,1 % des Gesamtalkaloidgehaltes der nach Verfahren Gruner hergestellten Urtinkturen aus dem Preßkuchen.

0,1116 g—0,0338 g = 0,0823 g Aconitin waren in den 140 g Preßsaft enthalten.

Fügte man diesem die aus 90 g Preßkuchen durch Evakolation oder Perkolation gewinnbare Alkaloidmenge hinzu, indem die Menge des Evakolats bzw. des Perkolats so bemessen wurde, daß das Gewicht der erhaltenen Essenz wieder 270 g betrug, so stieg der Alkaloidgehalt der Essenzen an und es errechneten sich folgende Anteile des Alkaloids als aus dem Preßkuchen stammend.

Tabelle 27.

Alkaloidanteil aus dem Preßkuchen und sein Einfluß auf den Prozentgehalt der Essenzen.

Verfahren	Anteil des Alkaloidgehaltes aus Preßkuchen in %	Alkaloidgehalt der erhaltenen Essenzen in %
Mazeration	29,1	0,043
Evakolation	37,5	0,049
Perkolation	43,0	0,053

Die bedeutenden Unterschiede im Alkaloidgehalt der gewonnenen Essenzen stehen also in Abhängigkeit von der zur Extraktion der Preßkuchen angewandten Methode.

Aus den mitgeteilten Untersuchungsbefunden ergeben sich experimentelle Bestätigungen, die für die Beurteilung homöopathischer Urtinkturen und Essenzen von grundsätzlicher Bedeutung sind.

Nach dem HAB. werden Verdünnungen aus den Urtinkturen in verschiedener Weise hergestellt, je nach ihrem „arzneilichen" Gehalt. Die Urtinkturen nach § 1 besitzen einen Arzneigehalt von 1/2, da der gewonnene Preßsaft mit einer gleichen Menge Alkohol verdünnt wird.

In den vorhergehenden Abschnitten wurde der Beweis geführt, daß in den Preßkuchen beträchtliche Mengen von Wirkstoffen enthalten sind, so daß sich Urtinkturen, die nach dem HAB. § 1 und solche, die durch zusätzliche Extraktion der Preßkuchen gewonnen wurden, beträchtlich unterscheiden. Auch in der Homöopathie wird das Bestreben Geltung besitzen, aus einer Droge den Arzneigehalt möglichst vollständig zu erfassen.

Die Bereitungsweise nach § 1 des HAB. scheidet demgemäß von vornherein als ein unzweckmäßiges Verfahren aus. In solcher Weise hergestellte Tinkturen enthalten in vielen Fällen nur Bruchteile der arzneilichen Wirkstoffe.

Das Grunersche Verfahren bemüht sich zwar, diesen Mangel auszugleichen, ist jedoch ebenfalls nur in unvollkommener Weise hierzu in der Lage. Es schreibt vor, daß die Mazeration des Preßkuchens mit soviel 90%igem Alkohol durchgeführt werde, als Preßsaft angefallen ist. Es wurde festgestellt, daß der Anteil Preßsaft bei den Pflanzen je nach den Erntebedingungen und abhängig von anderen Faktoren ein sehr verschiedener ist. Ergibt ein Pflanzenbrei von beispielsweise 100 g Gewicht eine Preßsaftausbeute von 60 g, so werden die übrigbleibenden Preßkuchen mit 60 g Alkohol mazeriert. Lassen sich in einem anderen Fall aus 100 g Pflanzenbrei 40 g Preßsaft gewinnen, so werden die zurückbleibenden 60 g Preßkuchen mit 40 g Alkohol mazeriert. Mit anderen Worten, das Verhältnis von Menstruum zu Extraktionsgut ist ein sehr verschiedenes und von äußeren Einflüssen bedingtes.

Es ist allgemein bekannt, daß die Mazeration, sogar im Verhältnis 1 Teil Droge zu 10 Teilen Menstruum, noch keine erschöpfende Extrahierung bewirken kann, um so weniger kann man einen derartigen Vorgang in den Gewichtsverhältnissen verlangen, die nach dem Gruner'schen Verfahren für die Mazeration der Preßkuchen in

Frage kommen. Es kann also auch in einer Gruner schen Urtinktur von dem Vorliegen des wirklich vollen Arzneigehaltes keine Rede sein.

Eine Möglichkeit hierzu bietet sich nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen allein auf dem Wege einer erschöpfenden Perkolation der Preßkuchen. Der Preßkuchen wird solange perkoliert, bis in der abtropfenden Flüssigkeit Wirkstoffe nicht mehr festgestellt werden können. Die Perkolation wird genau nach Vorschrift des DAB. 6 ausgeführt. Ein Vorlauf wird beiseitegestellt. Die Nachläufe werden in der üblichen Weise im Vacuum soweit eingeengt, daß nach Zugabe des eingeengten Perkolats zu dem konservierten Preßsaft das Gesamtgewicht der fertigen Zubereitung gleich dem des ursprünglich angewandten Frischpflanzenmaterials ist.

Die so nach Vereinigen der beiden Lösungen (Preßsaft und eingeengtes Perkolat) hergestellte Urtinktur besitzt den vorläufig mit *etwa 1/1* bezeichneten Arzneigehalt, wobei jetzt die Gewißheit besteht, daß wirklich alles, was in der Pflanze an löslichen Stoffen vorhanden war, auch in die Arzneizubereitung übergeführt worden ist.

Freilich sind damit noch nicht die Unsicherheiten behoben, die sich aus den verschieden hohen Wirkstoffgehalten der an verschiedenen Orten und unter verschiedenen Bedingungen wachsenden Pflanzen ergeben.

Die Beseitigung dieser Mißstände scheint jedoch bei stark wirkenden Zubereitungen dringend geboten und so bedarf beispielsweise der Gehalt an Wirkstoffen in den hergestellten Aconitum-Urtinkturen einer genaueren Normierung.

Das HAB. schreibt vorläufig nur einen Mindestgehalt vor. Nun zeigt die Praxis, daß bei Verwendung manchen Frischpflanzenmaterials von Aconitum Napellus leicht Urtinkturen mit einem 2- bis 3-fachen Werte des Mindestgehaltes erhalten werden können.

Wenn schon bei den Urtinkturen so große Schwankungen des Wirkstoffgehaltes keine Beanstandung finden sollten, dann scheint die sonst so streng geübte Peinlichkeit in der Dosierungsfrage in der homöopathischen Rezeptur als übertrieben.

Es wird daher vorgeschlagen, bei Aconitum-Urtinktur neben einem Mindestgehalt noch einen Höchstgehalt anzugeben. Der Mindestgehalt

ist so hoch festzusetzen, daß er praktisch bei jedem ordnungsgemäßen Herstellungsgang erreicht wird. Ueber den Höchstgehalt hinausgehende Werte sind durch Zugabe von 45%igem Alkohol auf den Normierungswert zu verdünnen.

Jede diesen Normierungswert aufweisende Urtinktur hat den Arzneigehalt = *1/1* (genau).*)

Der vorläufig für Aconitum-Urtinkturen gemachte Vorschlag einer genaueren Normierung wird grundsätzlich für die Anwendung bei Essenzen mit starkwirkenden Inhaltsstoffen zur Erörterung gestellt.

Bei solchen Urtinkturen, bei denen vorläufig wegen des Mangels an einer geeigneten Gehaltsbestimmungsmethode eine genauere Normierung nicht möglich ist, oder die nach bisheriger Erkenntnis nur mehr oder weniger indifferente Stoffe besitzen, sind die ursprünglich erhaltenen etwa 1/1 Urtinkturen = 1/1 zu setzen.

Am Schluß dieser Arbeit wird ein Vorschlag für eine Fassung des Artikels Aconitum gebracht, die auf Grund der erzielten Untersuchungsergebnisse als zweckmäßig erscheint. Dabei finden die hierbei erörterten Fragen entsprechende Berücksichtigung.

Die Evakolation in ihrer Anwendung

a) bei der Herstellung eines Fluidextraktes aus Tubera Aconiti,

b) bei der Herstellung von Essenzen aus Frischpflanzen von Aconitum Napellus.

In neuester Zeit ist ein Verfahren für die Zwecke der Herstellung konzentrierter und wirkstoffreicher Extrakte aus Drogen ausgearbeitet und angewandt worden, das auf Grund seiner besonderen Arbeitsweise, da es mit Unterdruck arbeitet, „Evakolation" genannt wurde. Die Hauptvorzüge dieser Methode bestehen darin, daß

*) Der Begriff des etwa $^1/_1$ Arzneigehaltes und des $^1/_1$ Arzneigehaltes (genau) läßt sich anschaulich mit den in der Maßanalyse üblichen Bezeichnungen der etwa n 1 und genau n/1-Lösungen vergleichen.

1. zur vollständigen Erschöpfung der Droge nur geringe Mengen an Extraktionsflüssigkeit gebraucht werden und
2. das Einengen der Nachläufe im Vakuum umgangen wird.

Aus 1 kg Droge werden bei Anwendung von 1 kg Spiritus als Extraktionsflüssigkeit 1 kg Fluidextrakt gewonnen, das in seiner Qualität dem durch Perkolation nach DAB. 6 erhaltenen Produkt gleichwertig sein soll.

Angestellte Nachprüfungen haben vielfach die günstige Extraktausbeute bestätigt, dagegen sind Einwände gegen die Behauptung erhoben worden, daß der Wirkstoffgehalt der erhaltenen Zubereitungen den der DAB. 6-Fluidextrakte erreichen würde, so daß eine endgültige Entscheidung dieser Frage noch nicht getroffen worden ist.

Es schien möglich, die Klärung dieser Frage mit den hier vorgenommenen Untersuchungen an den alkaloidhaltigen Tubera Aconiti zu verbinden und damit einen experimentellen Beitrag zu den oben genannten, grundsätzlichen Ansichtsverschiedenheiten zu liefern. Vergleichende Untersuchungen dieser Art liegen über Aconitum Napellus noch nicht vor.

a) Zu diesem Zweck wurden Fluidextrakte von Tubera Aconiti nach dem Perkolationsverfahren des DAB. 6 und zum Vergleich „Evakolate" hergestellt. Die letzteren wurden in der Apparatur und nach dem Arbeitsgang gewonnen, wie sie für die Bereitung der Stadatrate in den Apotheken vorgeschrieben sind. Diese können demnach als bekannt vorausgesetzt werden.

Es wurden zwei Vergleichsserien angesetzt:

1. aus Tubera Aconiti pulv. gr. (Handelsware),
2. aus Tubera Aconiti, bestehend aus gleichen Teilen minut. concis und pulv. gr. Letzteres war aus ganzen, getrockneten Knollen selbst hergestellt und abgesiebt.

Als Extraktionsflüssigkeit diente 70%iger Spiritus. Der Arbeitsgang war im einzelnen der folgende:

700 g Tub. Aconiti pulv. gr. wurden mit 300 g 70%igem Spiritus angefeuchtet und die Mischung gut verschlossen 20 Stunden stehen

gelassen. Dann wurden 400 g (= 280 g Tub. Aconit.) der angefeuchteten Droge in ein Evakolatorrohr fest eingedrückt und nach Vorschrift evakoliert. Es wurden zuerst 280 g- 120 g 160 g 70%iger Spiritus, dann Wasser zum Herausdrängen des mit den Extraktivstoffen beladenen Alkohols angesogen. Die Ausbeute an gewonnenem Extrakt betrug bei diesem Ansatz nur 237 g. Die geforderten 280 g konnten nicht erhalten werden, da das Drogenpulver mit dem Wasser derart aufquoll, daß der Flüssigkeitsstrom in der Röhre zum Versiegen kam und aus der verquollenen Masse auch durch Anwendung eines höheren Unterdruckes weiterer Extrakt nicht mehr herausgesogen werden konnte. Der Erfolg war, daß die Droge nicht erschöpfend extrahiert wurde und die Alkaloidausbeute durch Evakolation hinter der einer erschöpfenden Perkolation zurückblieb.

Die handelsübliche pulv.gr.-Form der Drogen ist daher zur Evakolation nicht geeignet, hauptsächlich wohl deshalb, weil sie regelmäßig zu einem hohen Prozentsatz mittelfein- und feinstgepulverte Drogenteilchen enthält, die wegen ihrer Feinheit nur ein sehr langsames Vordringen der Extraktionsflüssigkeit gestatten und mit dem Wasser die Verquellung der ganzen Drogensäule bewirken.

Die Perkolation der vorgefeuchteten restlichen Menge derselben Droge ließ sich demgegenüber ohne Schwierigkeiten ausführen und und lieferte einen Fluidextrakt vom Alkaloidgehalt 0,806 %.

In einer neuen Versuchsserie wurde eine gröber zerkleinerte Droge angewandt, und zwar eine Mischung aus gleichen Teilen concis-Form und selbst grobgepulverter und abgesiebter Tubera Aconiti. 450 g dieser „Mischdroge" wurden mit 150 g 70%igem Spiritus angefeuchtet und 12 Stunden lang bedeckt stehen gelassen. Dann wurden 300 g (225 g Tubera Aconiti) evakoliert. Die Evakolation ging hier besser vonstatten. Es wurden 229 g Evakolat erhalten, für sich aufgefangen und untersucht. Der weiterhin abtropfende Extrakt war noch stark braun gefärbt und ergab mit Mayers Reagens positive Alkaloidreaktion, ein Beweis dafür, daß die Droge noch nicht völlig erschöpft war.

Die restlichen 300 g angefeuchteter Droge wurden nach DAB. 6 perkoliert.

Die Untersuchung der erhaltenen Evakolate und Perkolate ergab die in der folgenden Tabelle niedergelegten Alkaloidwerte.

Tabelle 28.

Vergleichende Untersuchung des Alkaloidgehaltes von Perkolaten und Evakolaten aus gleichen Drogen.

Zerkleinerungsgrad der angewandten Droge	Alkaloidgehalt der Knollen in %	Alkaloidgehalt in %	
		Perkolat	Evakolat
Tub. Aconiti pulv. gr.	0,86	0,806	0,503
Tub. Aconiti „Mischdroge"	0,81	0,733	0,537

Aus den ermittelten Analysenergebnissen geht hervor, daß das Evakolationsverfahren keine erschöpfende Extraktion der Tubera Aconiti gewährleistete und in dieser Beziehung der Perkolation bedeutend unterlegen war. Die vorgeschriebene Ausbeute an Evakolat konnte nicht in allen Fällen erreicht werden. Die Zerkleinerungsform der Droge ist dabei von Einfluß.

So zeigt sich, daß die Evakolation entgegen der vielfach geäußerten Meinung der erschöpfenden Perkolation gegenüber bezüglich der Erfassung der Inhaltsstoffe keinen Vorteil bietet. Im Gegenteil, in den meisten Fällen werden die Evakolate wirkstoffärmer sein als die nach üblichen Verfahren gewonnenen Perkolate.

Der Fortschritt der Evakolationsmethode liegt also nicht in einer besseren Erfassung der Wirkstoffe, sondern ausschließlich in der sehr beträchtlichen Einsparung an Menstruum, die sich aus der besonderen Arbeitsweise des Evakolators gegenüber der bisher gebräuchlichen Perkolationsmethodik ergibt.

Die Frage bleibt offen, ob sich dieser Vorteil nicht durch einfachere Maßnahmen erzielen läßt, als durch die für die Praxis immerhin reichlich komplizierte Evakolation.

b) Von größerer Wichtigkeit als die vergleichende Bewertung der Perkolate und Evakolate aus Drogen waren für die Zwecke dieser Arbeit die Versuche, das Verfahren der Evakolation auf die Er-

schöpfung frischer zerkleinerter Pflanzen anzuwenden. Auch hierüber lagen bisher noch keine Mitteilungen vor. Die chemische Prüfung der erhaltenen Essenzen sollte dann entscheiden, ob diese Methode zur Herstellung von homöopathischen Urtinkturen geeignet sein würde.

Der Arbeitsgang war folgender:

Die zerkleinerten frischen Pflanzenteile wurden mit 20 % ihres Gewichtes an 90%igem Alkohol befeuchtet, gut durchgemischt und über Nacht bedeckt stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde die Masse ziemlich fest in ein Evakolatorrohr eingestopft und nach Vorschalten der Flasche mit den restlichen 80 % des Weingeistes in der üblichen Weise evakoliert.

Um eine störungsfreie und gleichmäßige Evakolation zu erhalten, empfahl es sich, auf folgende Einzelheiten besonders zu achten:

1. Die zum Füllen der Röhre benutzten Pflanzenteile mußten sehr gleichmäßig und möglichst fein zerkleinert sein. Größere Partikel verhinderten eine dichte Füllung und verursachten Hohlräume und damit unvollständige Extraktion.
2. Die Vorfeuchtung der Droge mit dem Alkohol war unbedingt notwendig, da sonst der Alkohol nicht in den frischen saftreichen Pflanzendocht eindrang, sondern entweder oberhalb der Pflanzenteile stehen blieb oder um sie herumfloß. Bald kam dann der Flüssigkeitsstrom ganz zum Stillstand, wahrscheinlich, weil der spezifisch leichtere Alkohol den schweren Zellsaft nicht nach unten abdrängen konnte.

Als großer Nachteil des Verfahrens machte sich oft die bei nachfolgendem Durchsaugen von Wasser auftretende Quellung für die Gewinnung einer genügenden Evakolatmenge und für die Entfernung des Pflanzendochtes aus der Röhre bemerkbar. Eine ungenügende Ausbeute war dann die Folge und das Herausdrücken der fest verbackenen Pflanzenmasse zur Reinigung der Röhre war kaum möglich und verursachte große Zeitverluste.

Die nach vollständiger Evakolation stets vorgenommene Mazeration der aus der Röhre entleerten Pflanzenteile mit 90%igem Alkohol ergab allerdings nur noch sehr alkaloidarme Auszüge. Die Pflanzen-

teile waren also durch die Evakolation praktisch erschöpfend ausgezogen und gaben auch keine Extraktivstoffe mehr an den Alkohol ab.

Einen Vergleich mit der Alkaloidausbeute, die aus denselben Pflanzen mittels Perkolation erhalten wurde, gibt folgende Tabelle:

Tabelle 29.

Vergleich der Evakolations- und Perkolationswerte aus Frischpflanzen.

	P_H	Extraktgehalt %	Alkaloidgehalt %
Evakolation	4,80	3,44	0,041
Perkolation	4,90	4,29	0,048

Die Perkolationswerte liegen auch bezüglich des Extraktgehaltes höher. Dieselben Verhältniszahlen erhält man bei der Anwendung von 70%igem Spiritus.

Auf Grund vorliegender Erfahrungen bei der Evakolation von frischen, unausgepreßten Pflanzenteilen zeigt sich, daß die Evakolation bezüglich der Erfassung der Wirkstoffe aus frischem Pflanzenmaterial beinahe das gleiche leistet wie die Perkolation. Die Einsparung von Alkohol muß weiterhin als ein Vorteil des Verfahrens betrachtet werden. Der praktischen Durchführung der Evakolation von Frischpflanzenmaterial stellten sich jedoch in der hier angewendeten Methodik so große Schwierigkeiten in den Weg, daß das Verfahren vorläufig für eine allgemeine Anwendung bei Frischpflanzen nicht in Frage kommen dürfte. Ob es in einer abgeänderten Form mit den üblichen Methoden in Wettstreit treten kann, bedarf weiterer ausgedehnter Versuche.

Wahl verschiedenartigen Pflanzenmaterials.

Nachdem in den vorhergehenden Untersuchungsreihen hauptsächlich der Einfluß der Herstellungsmethoden auf den Wirk-

stoffgehalt der erhaltenen Essenzen geprüft worden war, sollen nun im folgenden experimentelle Untersuchungen angestellt werden, in welcher Weise die Auswahl des Pflanzenmaterials den Wert der hergestellten Zubereitungen beeinflussen kann. Zwar sind schon im Zuge der bisher durchgeführten Versuche Urtinkturen aus einzelnen Pflanzenorganen hergestellt und auf ihren Wirkstoffgehalt untersucht worden. Doch galten diese Versuche vornehmlich der Klärung der Frage, wie sich die Alkaloide auf die ganze Pflanze verteilen, sowie der vergleichenden Bewertung der verschiedenen angewandten Herstellungsmethoden.

Immerhin konnte dabei gleichzeitig festgestellt werden, daß die Verwendung eines Pflanzeneinzelorgans keinen Vorteil bedeutete.

Die Herstellung homöopathischer Essenzen aus getrockneten Aconitpflanzen.

Nach den mannigfach abgeänderten Versuchen zur Herstellung homöopathischer Zubereitungen aus Frischpflanzen wurden zunächst in einer neuen Serie getrocknete Aconitpflanzen als Ausgangsmaterial zur Urtinktur-Bereitung angewendet. Um diese mit den Frischpflanzen-Essenzen vergleichen zu können, wurde in folgender Weise verfahren.

Zerkleinertes Frischpflanzenmaterial von Aconitum Napellus derselben Ernte wurde zu einem Teil frisch, zu einem anderen Teil nach seiner Trocknung verarbeitet.

Zu diesem Zweck wurden je 330 g zerkleinerte Frischpflanzen

1. mit 330 g 90%igem Alkohol 1 Monat lang mazeriert, dann abgepreßt und nach einigem Stehen filtriert. Ausbeute: 450 g Essenz;
2. nach Vorschrift mit 70%igem Alkohol evakoliert. Ausbeute 330 g Essenz;
3. im Trockenschrank bei 60° C 6 Tage lang getrocknet. Es hinterblieben 80 g Trockensubstanz,

   a) 40 g wurden mit 290 g Alkohol 90%ig,

b) 40 g wurden mit 125 g Wasser + 165 g 90%igem Alkohol mazeriert,

das sind je 330 g Gesamtansatz = $^1/_2$ der obigen Ansätze.

Mazerationsdauer: 1 Monat. Dann wurde abgepreßt und filtriert.

Ausbeuten: a) 253 g; b) 233 g.

Aus der folgenden Tabelle 30 ergibt sich, daß die Evakolation der Frischpflanzen eine sehr wirkstoffreiche Essenz liefert. Auch die Mazeration erfaßt den Alkaloidgehalt der Frischpflanzen sehr gut.

Tabelle 30.

Die Untersuchung der hergestellten Zubereitungen ergab folgende Extrakt- und Alkaloidwerte:

Verfahren		Extraktgehalt %	Alkaloidgehalt %	aus 330 g gewinnbare Alkaloidmenge g
Frische Pflanze:	Mazeration	2,13	0,044	0,198
	Evakolation	3,41	0,062	0,205
Getrocknete Pflanze:				
	Mazeration a)	1,06	0,010	0,0506
	b)	1,85	0,025	0,1165

Auffällig sind dagegen die niedrigen Alkaloidwerte, die bei den „Tinkturen" aus der getrockneten Pflanze erhalten wurden. Sie müßten auf Grund der zur Herstellung verwandten Mengen an Pflanzenmaterial dieselben sein, wie sie bei der Evakolation und Mazeration der frischen Pflanzenteile bestimmt wurden. Anstatt dessen lagen die Prozentzahlen beträchtlich tiefer und der Gesamtalkaloidgehalt erreichte günstigenfalls die Hälfte des erwarteten Wertes.

Die Klärung dieses auffälligen Befundes ist bisher nicht gelungen. Es können durch den vorangegangenen Trocknungsprozeß die Alkaloide teilweise zerstört oder so fest an Zellbestandteile ge-

bunden sein, daß sie durch einfache Mazeration ohne Säurezusatz nicht in die Extraktionsflüssigkeit übergeführt werden.

Jedenfalls ist der niedrige Alkaloidgehalt der Zubereitungen aus getrockneten Aconitpflanzen die experimentelle Rechtfertigung für die allezeit geübte empirische Verwendung frischer Aconitpflanzen zur Herstellung wirksamer Zubereitungen.

Ob alkaloidreichere Auszüge aus getrockneten Aconitpflanzen dadurch erzielt worden wären, wenn man sie unter Zusatz verdünnter HCl mit 90%igem Alkohol mazeriert hätte, konnte wegen der geringen Menge zur Verfügung stehenden Materials experimentell nicht mehr nachgeprüft werden, liegt aber durchaus im Bereich einer Wahrscheinlichkeit.

Die Herstellung von homöopathischen Essenzen aus wildgewachsenen und angebauten Pflanzen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen mitgeteilt, die sich mit der wichtigen, teilweise sogar grundlegenden Frage der Verwendung von Wildpflanzen oder angebauten Kulturpflanzen in der Homöopathie beschäftigen.

Das HAB. schreibt im Artikel „Aconitum" die Verwendung der wildwachsenden Pflanze vor, und viele homöopathische Aerzte möchten ganz allgemein die unter natürlichen Bedingungen aufgewachsenen Pflanzen zur Herstellung der Zubereitungen angewandt wissen.

Nun besteht aber bei dem heutigen großen Bedarf an Frischpflanzen von Seiten der Großhersteller homöopathischer Arzneimittel gar keine Möglichkeit, daß genügende Mengen durch Sammeln wildwachsender Pflanzen aufgebracht werden können. Ein Großteil dieser Arzneipflanzen kommt nur stellenweise und oft in so kleinen Beständen vor, daß das systematische Einsammeln zur Ausrottung dieser Pflanzenarten führen würde. Sie sind demzufolge größtenteils unter Naturschutz gestellt und so einer industriellen Verwendung entzogen.

Daher sind die Fabriken homöopathischer Spezialitäten schon längst in bewußter Abweichung von der ursprünglich Hahne-

mann'schen Forderung dazu übergegangen, die benötigten Arzneipflanzen, wenn irgend angängig, unter künstlichen Bedingungen anzubauen und die so in der Kulturanlage heranwachsenden Pflanzen zur Herstellung ihrer Präparate zu verwenden.

Es ist schon oft darauf hingewiesen worden[1], daß sich diese Kulturpflanzen in ihrem Gehalt an wirksamen Inhaltsstoffen sowie in anderen Eigenschaften von den Wildpflanzen unterscheiden. Unter den verschiedenen Bedingungen können dabei besonders hochwirksame Pflanzen gezüchtet werden oder - was auch oft beobachtet wurde — die Pflanzen entarten in der Kultur und sind in ihrer Heilkraft mit den natürlich gewachsenen Pflanzen nicht mehr vergleichbar.

Die für die vorliegenden Untersuchungen verwendeten Aconitpflanzen waren teils solchen zu Versuchszwecken in der Nähe Münchens gepflanzten Beständen entnommen oder waren als Zierpflanzen in den Vorgärten eines in der Nähe Münchens liegenden Ausflugsortes angebaut. In beiden Fällen haben die Pflanzen demzufolge unter künstlichen Wachstumsbedingungen gestanden. Allerdings handelte es sich immer um einwandfrei botanisch identifizierte Pflanzen von Aconitum Napellus.

Da sich im Schrifttum[2]) Angaben darüber fanden, daß Aconitum Napellus einen vom Standort, besonders von der Höhenlage, abhängigen Alkaloidgehalt aufweisen sollte, wurden im Vergleich zu den bisher untersuchten Kulturpflanzen im bayerischen Hochgebirge wachsende Wildpflanzen untersucht und damit gleichzeitig ein Beitrag zu der vielfach in der Pflanzenchemie erörterten Frage geliefert, in welcher Weise der Gehalt der Pflanzen an wirksamen Inhaltsstoffen vom Standort abhängig ist.

Die untersuchten und verarbeiteten Wildpflanzen wurden Mitte August 1939 im Naturschutzgebiet Berchtesgaden - Königsee auf der

---

[1]) u.a. Otto und Reihling, Südd. Ap.Ztg. **1928**, 547.

[2]) Goris et Métin, Bull. Sciences pharmacol. **1924**, 330.
Métin, Bull. Sciences pharmacol. **1926**, 197.
Brunner, Ueber den Alkaloidgehalt von Aconitum Napellus, Diss. Zürich 1921, S. 56.

Höhe des Trischübelsattels (ca. 1800 m) gesammelt und frisch zu den Ansätzen verarbeitet.

1. 1000 g zerkleinerte Wildpflanzen wurden zweimal stark ausgepreßt und dabei

   520 g Preßsaft und
   470 g Preßkuchen

   erhalten. 490 g Preßsaft wurden nach HAB. zur Urtinktur verarbeitet.

2. 400 g zerkleinerte Wildpflanzen wurden nach Erg.B. 5 mit 480 g 90%igem Spiritus mazeriert, dann abgepreßt und filtriert.

3. Je 150 g des nach 1. erhaltenen Preßkuchens wurden
   a) mit 150 g 90%igem Spiritus,
   b) mit 145 g 90%igem Spiritus + 5 g verd. HCl mazeriert.
   c) 150 g wurden im Trockenschrank bei 60° 5 Tage getrocknet (= 68 g trockene Pflanzenteile). Diese wurden mit 252 g 90%igem Alkohol mazeriert.

Die Prüfungsergebnisse der erhaltenen Auszüge ersieht man aus folgender Tabelle.

Tabelle 31.

Alkaloidgehalt der aus wildwachsenden Aconitpflanzen nach verschiedenen Verfahren hergestellten Essenzen.

Herstellungsverfahren	Alkaloidgehalt in %
HAB.-Urtinktur	0,055
Essenz nach Erg.-B. 5	0,065
Preßkuchenmazerat, ohne Zusatz	0,076
Preßkuchenmazerat, saure Extraktion	0,081
Preßkuchen, getrocknet, dann mazeriert	0,028

Im Vergleich zu den aus angebauten Pflanzen hergestellten Urtinkturen zeigen die hier erhaltenen Präparate besonders hohe Alkaloidwerte, wie aus der folgenden Tabelle 32 ersichtlich ist.

Tabelle 32.

Vergleich des Alkaloidgehaltes von Aconit-Urtinkturen aus Wild- und Kulturpflanzen verschiedenen Standortes.

Standort	Herstellungsverfahren	Alkaloidgehalt in %
Kulturpflanzen:		
Waldfriedhof A	HAB.	0,029
Waldfriedhof A	Erg.B. 5	0,027
Waldfriedhof B	HAB.	0,033
Grünwald A	HAB.	0,026
Grünwald B	Erg.B. 5	0,036
Wildpflanzen:		
Trischübel	HAB.	0,055
Trischübel	Erg.B. 5	0,065

Der Unterschied im Wirkstoffgehalt ist so groß, daß es sich keinesfalls um zufällige Ergebnisse handeln kann, die durch den verschieden hohen Saftgehalt der verarbeiteten Pflanzen bedingt sind. Auch jahreszeitliche Schwankungen, die aus den Untersuchungen anderer Autoren [1]) an Aconitum Napellus bekannt sind, sind auszuschließen, da die wildgewachsenen, sowie die kultivierten Pflanzen im gleichen Entwicklungszustand, nämlich der beginnenden Blüte, untersucht wurden.

Der unterschiedliche Alkaloidgehalt bei Wild- und Kulturformen von Aconitum Napellus und seine Abhängigkeit vom Standort konnte

[1]) Brunner, Ueber den Alkaloidgehalt von Aconitum Napellus. Diss. Zürich 1921, S. 50.
Métin, Bull. Sciences pharmacol. **1926**, 197.
Madaus u. Schindler, Arch. d. Pharm. **1938**, 280.

demnach bestätigt werden. Die Befunde decken sich mit den von Goris und Métin (loc. cit.) erhaltenen Ergebnissen. Diese Autoren untersuchten getrocknete Aconitknollen von Pflanzen, die in den Pyrenäen in 1100 m Höhe wildgewachsen und solche, die in 550 m Höhe kultiviert waren, und erhielten folgende Alkaloidwerte:

	wildgewachsen	kultiviert
Mutterknollen	0,296 %	0,149 %
Tochterknollen	0,718 %	0,661 %

Auch Madaus gibt an, daß kultivierte Pflanzen arm an Alkaloiden sind und so scheint nach den Ergebnissen sämtlicher bisher vorliegender Untersuchungen bei dem blauen Eisenhut ein Wachstum unter den natürlichen Bedingungen auf humösen Bergwiesen in Höhen von 1000—2000 m für reichliche Alkaloidbildung besonders günstig zu sein.

Es ist allerdings schwer zu entscheiden und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, festzustellen, ob die Unterschiede im Alkaloidgehalt von den einzelnen Pflanzenindividuen (vielleicht Unterarten von Aconitum Napellus) oder von klimatischen Bedingungen, Bodenbeschaffenheit oder ähnlichen Faktoren abhängen. Eine sichere Entscheidung war nach den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich.

Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich in Bestätigung der früher erhaltenen Befunde (siehe S. 52), daß durch zusätzliche Mazeration der Preßkuchen noch beträchtliche Mengen Alkaloid gewonnen werden konnten. Bei Anwendung von 90%igem Alkohol erhielt man Mazerate von 0,076 % Alkaloidgehalt. Dieser konnte auf 0,081 % erhöht werden, wenn die Extraktion mit angesäuertem Alkohol durchgeführt wurde.

Würde man die so erhaltenen Preßkuchenmazerate zu gleichen Teilen dem Frischpflanzenpreßsaft zugeben, so hätte man anstatt der nach HAB. hergestellten 0,055%igen Essenz eine solche vom Alkaloidgehalt 0,093 % erhalten. Hierbei hätte also eine zusätzliche Mazeration des Preßkuchens auch zu einer besonders wirkstoffreichen Urtinktur geführt.

Eine vorherige Trocknung des Preßkuchens und nachfolgende Mazeration mit 90%igen Alkohol im selben Verhältnis ergab eine nur 0,028%ige „Tinktur". Sie war also ebensowenig zur Gewinnung eines alkaloidreichen Auszugs geeignet, wie die vorherige Trocknung des unausgepreßten Frischpflanzenmaterials in der vorangehenden Untersuchungsreihe.

3. Die Haltbarkeit von Aconitumzubereitungen.

Neben der wichtigen Frage der Bereitung von Urtinkturen und der schwierigen nach möglichst genauer Bestimmung ihrer Wirkstoffe ist auch der Beständigkeit der fertigen Urtinkturen Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Trotz mancher Erörterung über die Haltbarkeit der Urtinkturen[1] sind bis heute wenig sichere experimentelle Untersuchungsergebnisse darüber veröffentlicht worden. Es ist aber sehr wichtig zu wissen, welche Veränderungen beim Lagern der Urtinkturen eintreten können, ihre Ursachen aufzufinden und auf Grund dieser Kenntnisse Bedingungen zur Herstellung und Aufbewahrung zu schaffen die eine fortschreitende Zersetzung der Inhaltsstoffe verhindern.

Einige vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit homöopathischer Urtinkturen liegen von Neugebauer[2]) aus dem Laboratorium der Firma Dr. W. Schwabe vor. Die Beständigkeit der Urtinkturen und ihrer Inhaltsstoffe wurde von ihm gegenüber intensiver Bestrahlung,[3]) Wärmeeinwirkung und bei längerem Lagern geprüft. Die mitgeteilten Ergebnisse sprechen im allgemeinen für eine genügende Beständigkeit der meisten homöopathischen Zubereitungen bei sachgemäßer Aufbewahrung.

Bei Aconitum konnte eine Beständigkeit gegenüber Wärme und Lichteinfluß in eigenen Untersuchungen festgestellt werden. Die selbsthergestellten Aconitum-Urtinkturen wurden geprüft, nachdem sie 3 bzw. 6 Monate lang in verschlossenen, farblosen Flaschen dem

[1]) Otto u. Reihling, Südd. Ap.Ztg. **1928**, 547.
[2]) Neugebauer, Pharm. Z. H. **1936**, 1. — Allg. Hom.Ztg. **1935**, 399.
[3]) Vergl. auch Goris et Métin, Compt. rend. **180**, 1443.

Tageslicht ausgesetzt waren. Der Vergleich mit vorschriftsmäßig in braunen Flaschen im Keller aufbewahrten Essenzen zeigte vollkommene Uebereinstimmung der Alkaloidwerte.

Die Versuche über die Beständigkeit gegenüber Wärmeeinwirkung wurden so ausgeführt, daß die Essenzen 8 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbad bzw. auf dem Drahtnetz erhitzt wurden. Die Untersuchung ergab, daß der Alkaloidgehalt dadurch keine Einbuße erlitt.

Bei der experimentellen Abwandlung der Versuchsbedingungen, beim Erhitzen wässriger und alkoholischer Aconitinlösungen durch Zugabe geringer Säure- oder Laugenmengen wurden wir zuerst darauf aufmerksam, welch großer Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Beständigkeit des Alkaloidgehaltes von Aconitumzubereitungen zukommt.

Es ist schon seit einiger Zeit bekannt, daß lange aufbewahrte Aconit-Tinkturen eine geringere therapeutische Wirkung zeigen als frisch zubereitete. Diese Erscheinung wurde damit erklärt, daß das die Wirksamkeit bedingende Alkaloid Aconitin beim Lagern eine hydrolytische Aufspaltung zu Benzoylaconin und Aconin erleiden würde. Von diesen beiden Spaltprodukten ist bekannt,[4]) daß sie eine weit geringere Toxizität haben als Aconitin.

Dieser Auffassung kann man wohl beistimmen, wenn auch bisher die beiden Spaltprodukte aus alten Beständen von Aconitumzubereitungen noch nicht isoliert werden konnten.

Jedenfalls ist, wie aus Untersuchungen an reinen Aconitinlösungen hervorging,[5]), diese Zersetzungsmöglichkeit durchaus wahrscheinlich, besonders wenn günstige Reaktionsbedingungen für die Aufspaltung des Aconitins vorliegen.

Unterdessen sind in zahlreichen Untersuchungen[6]) die Wirksamkeitsminderung von Aconitum-Zubereitungen beim längeren Aufbe-

[4]) Wasicky, Physiopharmakognosie, S. 108.
Madaus, Handbuch der biologischen Heilmittel, Abt. I, S. 395.

[5]) Goris et Métin, Compt. rend. **1925,** 1443.

[6]) Swanson und Mitarbeiter, Journ. of Amer. pharm. Ass. **1923,** 957; **1924,** 1108; **1927,** 296. — Bronkhorst, Pharm. Weekblad, **1935,** 1056. — Baker u. Jordan, Journ. of Amer. pharm. Ass. **1934,** 974; **1936,** 291. — Freudweiler, Pharm. Helv. Acta **1936,** 193.

wahren unter gewöhnlichen Bedingungen und die Verhinderung der Zersetzung bei Säurezugabe bestätigt worden.

Auf Grund dieser Arbeiten erwies sich eine Einstellung der Wasserstoffionenkonzentration auf 2,0 bis 3,0 für die Haltbarmachung der Wirkstoffe am geeignetsten. Es wurde daher empfohlen, die fertigen Aconitumzubereitungen durch Salzsäurezusatz auf diesen Wert einzustellen. Für die genaue Einstellung wurde später von Carr und Krantz[7]) eine einfache Vorschrift gegeben, die in die neueste Ausgabe der amerikanischen Pharmakopöe aufgenommen worden ist, und auch an dieser Stelle als Beispiel dafür, wie man für die Praxis ausreichend genaue p_H-Stufen zweckmäßig einstellen kann, angeführt sei:

Der fertigen Zubereitung wird ½ ccm-weise verdünnte HCl zugesetzt. Nach jedem Zusatz werden je 1 ccm der angesäuerten Zubereitung + 1 ccm verdünnten Alkohols (3 Vol. Alkohol + 1 Vol. Wasser) auf 5 ccm mit Wasser verdünnt und diese Lösung in zwei gleiche Teile geteilt. Die festgelegte Wasserstoffionenkonzentration ist erreicht, wenn von den zwei Proben die eine mit 6 Tropfen Methylorangelösung eine rote, die zweite auf Zusatz von 5 Tropfen Thymolblaulösung keine tiefere als orange Färbung ergibt.

Es wird deshalb vorgeschlagen, diese Erfahrungen auch für die Haltbarmachung homöopathischer Urtinkturen aus Aconitum nutzbar zu machen und diese etwa unter Anwendung der oben beschriebenen Methode auf eine Wasserstoffionenkonzentration von 2,0 bis 3,0 einzustellen.

[7]) Carr u. Krantz, Journ. of Amer. pharm. Ass. **1934**, 50.

C. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung der in der vorliegenden Arbeit erzielten Untersuchungsergebnisse und Erfahrungen lassen sich einige wesentliche Gesichtspunkte für die zweckmäßige und wirtschaftliche Herstellung homöopathischer Urtinkturen von Aconitum Napellus herausschälen.

1. Es wird zugegeben, daß die Einschätzung einer Aconitum-Zubereitung auf Grund des darin gefundenen Alkaloidgehaltes eine Notlösung ist und den sogen. „biologischen" Grundsätzen, die für die Homöopathie in Anspruch genommen werden, nicht voll entspricht. In Ermangelung anderer Bewertungsmöglichkeiten muß jedoch der Alkaloidgehalt für die Beurteilung der Urtinkturen als Grundlage Anwendung finden..

2. Zur Bestimmung der Alkaloide bedarf es brauchbarer Verfahren. Auf Grund der zahlreichen Versuche konnten verbesserte Methoden in Vorschlag gebracht werden, die auf verhältnismäßig einfache Weise die Ermittelung des Alkaloidgehaltes sowohl in Zubereitungen aus Aconitum-Frischpflanzen als auch in der Tinct. Aconiti ermöglichten und reproduzierbare Werte lieferten.

3. Die seit langem geübte Erfahrung, Aconitum-Zubereitungen aus frischem Pflanzenmaterial herzustellen, wurde einwandfrei bestätigt. Getrocknete Pflanzenteile ergeben Zubereitungen, die nur sehr wenig Alkaloid enthalten. Ebenso ist die Verwendung der gesamten Frischpflanze empfehlenswert. Die Verwendung von einzelnen Pflanzenteilen bietet weder wirtschaftlich noch bezüglich des Alkaloidgehaltes einen Vorteil.

4. Die Ermittelung des Alkaloidgehaltes an einzelnen Organen verschiedener Aconitpflanzen zeigte, daß bei mehreren untersuchten Pflanzen die Verteilung der Alkaloide auf die einzelnen Organe gleichmäßig war.

5. Wildwachsende Aconitpflanzen scheinen gegenüber Kulturpflanzen bezüglich des Alkaloidgehaltes einen Vorteil zu besitzen. Ein endgültiges Urteil in dieser Frage kann auf Grund der wenigen Versuche nicht ausgesprochen werden.

6. Als zweckmäßige Zubereitung erscheint die Essenz. Der Anteil Preßsaft, der aus Aconitumpflanzen gewonnen werden kann, liegt zumeist unter 60 %, so daß die Anwendung des § 1 des HAB. zur Bereitung der Urtinkturen eigentlich keine Berechtigung besitzt. Ueberdies schwankt der Anteil Preßsaft in erheblichen Grenzen, woraus sich bezüglich des Alkaloidgehaltes in den fertigen Urtinkturen Unterschiede ergeben, die unter arzneilichen Gesichtspunkten in Anbetracht der starken Giftwirkung des Hauptwirkstoffes als unerträglich betrachtet werden müssen.

7. Die Bereitungsvorschrift von Urtinkturen nach § 1 erwies sich auch für Aconitumzubereitungen als äußerst unvorteilhaft. Eine Verbesserung des arzneilichen Gehaltes bedeutet die Anwendung des Gruner'schen Verfahrens, das jedoch aus verschiedenen Gründen ebenfalls keine erschöpfende Erfassung des Arzneigehaltes der Frischpflanzen für die Urtinkturen bewerkstelligen kann.

   Ein zweckmäßiges Verfahren ist die Gewinnung des Preßsaftanteiles, verbunden mit einer erschöpfenden Perkolation der anfallenden Preßkuchen, vereinigen der beiden Lösungen und Einstellen auf den Arneigehalt 1/1.

   Für die Durchführung der Perkolation erwies sich 90%iger Alkohol als am geeignetsten.

8. Der Alkaloidgehalt von Aconitum Napellus ist auch bei Kulturpflanzen von Klima, Standort, Erntebedingungen usw. abhängig, so daß eine Normierung des Alkaloidgehaltes der handelsüblichen Urtinkturen als notwendig erachtet wird. Hierfür wurde eine neue Vorschrift ausgearbeitet, die grundsätzliche Bedeutung für das Gebiet der homöopathischen Pharmazie besitzen könnte.

9. Als Teilergebnis der Untersuchungen ergaben sich Feststellungen, die einen Vergleich verschiedener Extraktionsverfahren, der Mazeration, der Perkolation und der Evakolation, an Frischpflanzen und Drogen ermöglichen.

D. Vorschlag für eine neue Fassung des Artikels Aconitum im HAB. unter Verwertung aller aus der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse.

Unter Verwertung aller aus dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse würde folgende Fassung für den Artikel Aconitum im HAB. als zweckmäßig erachtet werden:

Aconitum — Blauer Eisenhut, Sturmhut.

Stammpflanze: Aconitum Napellus L.

Fam. nat.: Ranunculaceae.

Vorkommen: In Europa auf Matten der Alpen und Voralpen nur noch selten wild vorkommend, zumeist in naturgeschützten Beständen; außerdem in Asien. Als Zier- und Arzneipflanze im Alpenvorland und in gebirgigen Gegenden häufig angebaut.

Angewandter Pflanzenteil:

Ganze, zur Zeit der beginnenden Blüte gesammelte frische Pflanze.

Arzneigehalt der Essenz:

1/1 mit mindestens 0,05 % und höchstens 0,06 % Alkaloid, berechnet auf Aconitin.

Beschreibung der Pflanze: wie im HAB. angegeben.

Bereitung der Arzneiform: zur Essenz nach folgender Vorschrift:

Die zu einem feinen Brei zerquetschten Pflanzen werden zweimal stark ausgepreßt. Der erhaltene Preßsaft wird mit 20 % seines Gewichtes an 90%igem Spiritus versetzt und vorläufig gut verschlossen und kühl aufbewahrt. Der Preßkuchen wird unterdessen mit 20 % seines Gewichtes an 90%igem Spiritus angefeuchtet und über Nacht gut bedeckt stehen gelassen. Er

wird dann in einen (möglichst zylindrischen) Perkolator gebracht und wie bei Fluidextrakten im DAB. 6 angegeben nach Vorschrift erschöpfend perkoliert, indem Vorlauf (85 Teile) und Nachläufe getrennt aufgefangen und letztere im Vakuum eingeengt werden. Die eingeengten Nachläufe und der Vorlauf werden vereinigt und das Gemisch zu dem konservierten Preßsaft zugegeben. Die Einengung ist soweit vorzunehmen, daß Preßsaft und Perkolat gleichviel wiegen, wie das ursprünglich verwandte Frischpflanzenmaterial.

Die auf diese Weise hergestellte Essenz wird kräftig durchgeschüttelt und einige Zeit (14 Tage bis 1 Monat) zum Absetzen kühl gelagert. Dann wird filtriert (Arzneigehalt = etwa 1/1).

In der filtrierten Urtinktur wird der Alkaloidgehalt nach der unten angegebenen Vorschrift bestimmt. Essenzen mit höherem als vorgeschriebenem Gehalt werden durch Zusatz von 45%igem Weingeist auf den richtigen Wert verdünnt.

Arzneigehalt der eingestellten Essenz = 1/1.

Die genau eingestellte Essenz wird zur Stabilisierung ihres Alkaloidgehaltes auf die Wasserstoffionenkonzentration 2,0 bis 3,0 eingestellt.[1])

Potenzierung:

1 Gew.-Teil der Essenz und 9 Gew.-Teile 45%igen Spiritus ergeben die erste Dezimalpotenz, 1 Gew.-Teil der ersten Dezimalpotenz und 9 Gew.-Teile 45%igen Spiritus ergeben die zweite Dezimalpotenz usw.

Charakteristik der Arzneiform:

Vorläufig kann keine Neufassung angegeben werden, da eigene Versuche nicht durchgeführt wurden.

Gehaltsbestimmung:

a) der Essenz mit dem Arzneigehalt = etwa 1/1.

25 g der filtrierten Essenz werden in einem Jodkölbchen

---

[1]) Vorschrift zweckmäßig im Anhang des HAB. anzuführen!
(Genauer Wortlaut siehe S. 100.)

von 100 ccm Inhalt mit 1 g verd. Schwefelsäure versetzt und im Wasserbad bis auf 2—3 ccm eingeengt. Der erkaltete, dickflüssige Rückstand wird zweimal mit ca. 20 ccm Äther ausgeschüttelt und der Äther jeweils so vollständig wie möglich abgegossen. Zur Vertreibung der letzten Ätherreste wird der Kolben einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wägt man 25 g Äther hinzu, schüttelt um und versetzt mit 5 g Ammoniakflüssigkeit.

Es wird ½ Stunde unter häufigem kräftigem Umschütteln stehen gelassen, dann 1 g Traganth hinzugegeben und wieder tüchtig durchgeschüttelt. 20 g der ätherischen Lösung (= entspr. 20 g Essenz) wägt man in einen Erlenmeyer, destilliert den Äther völlig ab und nimmt noch zweimal mit je 5 ccm Äther auf, die man ebenfalls wieder vollständig verjagt. Umkehren des warmen Kolbens zum Ausfließenlassen der Ätherdämpfe ist zweckmäßig. Den Rückstand nimmt man in 1—2 ccm Weingeist auf, läßt 5 ccm n 100 HCl zufließen und titriert mit n/100 NaOH zurück.

1 ccm n 100 HCl = 0,00645 g Alkaloid, berechnet auf Aconitin, Methylrot als Indikator.

Durch Multiplikation der verbrauchten Anzahl ccm n 100 HCl mit dem Faktor F = 0,03225 erhält man den prozentualen Alkaloidgehalt der geprüften Essenz. Dieser ist durch Zusatz von 45%igem Weingeist auf den vorgeschriebenen Wert zu bringen.

b) der eingestellten Essenz mit dem Arzneigehalt = 1 1 genau. Bestimmungsvorschrift wie bei a). Es dürfen nicht weniger als 1,55 ccm und nicht mehr als 1,86 ccm n/100 HCl zur Neutralisation der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Alkaloidgehalt von 0,05 bis 0,06% (= Arzneigehalt 1/1) entspricht.

Kapillarbild der Essenz:

Vorläufig können keine neuen Angaben gemacht werden, da eigene Versuche nicht durchgeführt wurden.

Aufbewahrung: Urtinktur, 1., 2. und 3. Dezimalpotenz:

vorsichtig!

Mit diesem in dem Artikel Aconitum gebrachten Vorschlägen, insbesondere der grundsätzlichen Festlegung des Arzneigehaltes und dessen Normierung ist eine neue Idee zur Erörterung gestellt worden.

Es wäre vorteilhaft, wenn die Vorschläge in den Fachkreisen eine entsprechende Berücksichtigung und kritische Beurteilung finden würden.

LEBENSLAUF.

Geboren am 16. März 1908 in Elbing als Sohn des Kaufmanns Johannes Haupt.

1928 Realgymnasium Elbing mit Reifezeugnis verlassen

1928—1930 Lehrzeit als Apothekerpraktikant in Elbing

1930—1931 als vorexaminierter Apotheker in Dresden tätig

1931—1933 Pharmaziestudium in München und Abschluß desselben mit dem Staatsexamen

1933—1935 als Kandidat der Pharmazie in Apotheken Dresdens und Danzigs tätig

1936 Fortsetzung des Chemiestudiums an der Technischen Hochschule Dresden (organisch-präparatives Semester)

1936—1938 als Apotheker (Approbation: Oktober 1935) in der wissenschaftlichen Untersuchungsstation der Hageda A.G., Berlin, tätig

1938—1939 Durchführung meiner Doktorarbeit im Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und Studium der Lebensmittelchemie.